Anca TRIFAN **Carol STANCIU**

Note de curs
GASTROENTEROLOGIE

Ediţia a IV-a, revizuită şi adăugită

Editura "Gr. T. Popa" U.M.F. Iași
2017

ISBN: 978-606-544-499-7

Aceste ”note” sunt dedicate studenţilor noştri.
Succes şi note cât mai mari la examen !

Anca Trifan, Carol Stanciu

Autori

Carmen ANTON	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Irina CIORTESCU	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Camelia COJOCARIU	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Mihaela DIMACHE	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Vasile DRUG	profesor, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Cătălina MIHAI	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Cristina CIJEVSCHI PRELIPCEAN	profesor, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Cătălin SFARTI	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Ana-Maria SÎNGEAP	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Carol STANCIU	profesor, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Gabriela ŞTEFĂNESCU	şef de lucrări, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Anca TRIFAN	profesor, Universitatea de Medicină şi Farmacie ”Grigore T. Popa” Iaşi, Spitalul ”Sfântul Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Listă de abrevieri

5-ASA – Acid 5-aminosalicilic
5-HIIA – 5-hidroxiindol acetic
5-NU – 5-nucleotidază
ACE – Antigen carcinoembrionar
AFP – Alfa-fetoproteină
AgHBe – Antigen HBe
AgHBs – Antigen HBs
AHAI – Anemie hemolitică autoimună
AINS – Antiinflamator non-steroidian
ALT – Alanin aminotransferază
AMA – Anticorpi anti-mitocondriali
ANA – Anticorpi anti-nucleari
ANCA – Anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică
anti-H2 – Antagonist al receptorilor H2
APRI – AST of Platelet Ratio Index
ASMA – Anticorpi anti-fibră musculară netedă
AST – Aspartat aminotransferază
AZA – Azatioprină
BBNS – Beta-blocante non-selective
Bc – Boală celiacă
BC – Boală Crohn
BCG – Bacil Calmette Guerin
BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer
BH – Biopsie hepatică
BII – Boli inflamatorii intestinale
Bl – bilirubină
BN – Bridging necrosis
BRGE – Boală de reflux gastroesofagian
CBP – Colangită biliară primitivă
CC – Colită colagenică
CCR – Cancer colorectal
CDAI – Crohn's Disease Activity Index
CFTR – Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CG – Cancer gastric
CGA – Cancer gastric avansat
CGI – Cancer gastric incipient
CH – Ciroză hepatică
CHC – Cancer hepatocelular
ChE – Colinesterază
CID – Coagulare intravasculară diseminată
CL – Colită limfocitară
CM – Colită microscopică
CPRE – Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică
CSAD – Colită segmentară asociată cu diverticuli
CSP – Colangită sclerozantă primitivă
CT – computer tomografie
CTRC – Chimotripsinogen C
DAB – Debit de acid bazal
DF – Dispepsie funcţională
DGP – Anti-gliadină deamidată
DPC – Duodenopancreatectomie cefalică
EB – Esofag Barrett
EDS – Endoscopie digestivă superioară
EE – Esofagită eozinofilică
EEG – Electroencefalogramă
EGFR – Receptorul factorului de creştere epidermic
EH – Encefalopatie hepatică
EHT – Electrod electro-hidro-termic
EKG – Electrocardiogramă
EMA – Anticorpi anti-endomisium
entero-CT – Enterografie CT
entero-RMN – Enterografie RMN
FA – Fosfatază alcalină
FC – Frecvenţă cardiacă
FOBT – Testul hemoragiilor oculte fecale
GASA – Gradient albumină ser-ascită
GDH – Glutamat dehidrogenază
GEM – Gemcitabină
GGT – Gamma glutamil transferază
GIST – Tumoră stromală gastro-intestinală
H. Pylori – Helicobacter Pylori
Hb – Hemoglobină
HC – Hepatită cronică
HCA – Hepatită cronică activă
HCAI – Hepatită cronică autoimună
HCl – Acid clorhidric
HCP – Hepatită cronică persistentă
HCVB – Hepatită cronică virală B
HCVC – Hepatită cronică virală C
HD – Hemoragie digestivă
HDI – Hemoragie digestivă inferioară
HDL – Lipoproteine cu densitate înaltă

HDS – Hemoragie digestivă superioară
HH – Hernie hiatală
HLG – Hemoleucogramă
HNPCC – Cancer colonic ereditar non-polipozic
Ht – Hematocrit
HTP – Hipertensiune portală
i.v. – intravenos
INR – International Normalized Ratio
IP – Indice de protrombină
IPMN – Neoplazie mucinoasă papilară intraductală
IPP – Inhibitori ai pompei de protoni
IQ – Indicele Quick
IRA – Insuficienţă renală acută
IRM – Imagistică prin rezonanţă magnetică
LAP – Leucin-aminopeptidază
LC – Liver citosol
LCR – Lichid cefalorahidian
LD – Latenţă distală
LDH – Lactat dehidrogenază
LES – Lupus eritematos sistemic
LKM – Anticorpi anti-microsomali hepatici
MCN – Neoplazie chistică mucinoasă
MEN – Neoplazie endocrină multiplă
NASH – Steatohepatită non-alcoolică
NSE – Neuron-specific enolază
NUC – Analogi nucleoz(t)idici
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PA – Pancreatită acută
PAI – Pancreatită autoimună
PAR – Poliartrită reumatoidă
PBH – Infiltrat limfo-plasmocitar
PBS – Peritonită bacteriană spontană
PC – Pancreatită cronică
PCR – Proteină C reactivă
PDC – Punct de decelerare contractilă
PET-scan – Tomografie cu emisie de pozitroni
PIR – Presiune integrată la relaxare
PMN – Polimorfonucleare neutrofile
PN – Piecemeal necrosis
POEM – Per-oral endoscopic myotomy
PVC – Presiune venoasă centrală
RCUH – Rectocolită ulcero-hemoragică
RFA – Ablaţie prin radiofrecvenţă
RGE – Reflux gastroesofagian
RM (MRCP) – Rezonanţă magnetică
RTSEI – Relaxare tranzitorie a SEI
RVS – Răspuns viral susţinut
s.c. – subcutanat
SDE – Spasm difuz esofagian
SEI – Sfincter esofagian inferior
SES-CD – Simple endoscopic score for Crohn's disease
SHR – Sindrom hepatorenal
SII – Sindrom de intestin iritabil
SNC – Sistem nervos central
SRS – Somatostatin receptor scintigraphy
SZ-E – Sindrom Zollinger Ellison
TA – Tensiune arterială
TACE – Chemoembolizare
TARE – Radioembolizare
TGO – Transaminază glutam-oxalacetică
TGP – Transaminază glutam-piruvică
TIPS – Şunt porto-sistemic transjugular
TNE – Tumoră neuroendocrină
TPMT – Thiopurinmetil-transferază
TSH – Hormon de stimulare tiroidiană
TTG – Anti-transglutaminază tisulară
UD – Ulcer duodenal
UG – Ulcer gastric
VE – Varice esofagiene
VEMS – Volum expirator maxim/secundă
VFC – Velocitate a frontului contractil
VHA – Virusul hepatic A
VHB – Virusul hepatic B
VHC – Virusul hepatic C
VHD – Virusul hepatic D
VIP – Peptid intestinal vasoactiv
VLDL – Lipoproteine cu densitate foarte joasă

CUPRINS

Listă de abrevieri 7

Cuvânt înainte 13

ESOFAG

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Tulburările motorii esofagiene 17
Acalazia cardiei 17
Spasmul difuz esofagian 25

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Boala de reflux gastroesofagian 28

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Esofagul Barrett 42

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Hernia hiatală 47

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Esofagita eozinofilică 51

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Diverticulii esofagieni 56

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Tumorile esofagiene maligne 59
Carcinomul scuamos 59
Cancerul esofagian precoce 63
Adenocarcinomul 65

STOMAC ŞI DUODEN

Irina CIORTESCU, Vasile DRUG
Sindromul dispeptic 69

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Ulcerul gastric şi duodenal 73

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Gastritele 97
Gastritele acute 98
Gastrita acută produsă de *H. pylori* 100
Gastrita flegmonoasă 101
Gastrita de stres 102

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Sindromul Zollinger-Ellison 103

Carol STANCIU, Anca TRIFAN
Suferinţele stomacului operat 108

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Cancerul gastric 115

Camelia COJOCARIU
Hemoragiile digestive 125
Hemoragiile digestive superioare 130
Hemoragiile digestive inferioare 142

INTESTIN SUBŢIRE ŞI COLON

Camelia COJOCARIU
Boala celiacă 151

Ana-Maria SÎNGEAP
Tumorile intestinului subţire 161

Cătălina MIHAI, Anca TRIFAN
Bolile inflamatorii intestinale 177

Cătălina MIHAI, Cristina CIJEVSCHI PRELIPCEAN
Colita microscopică 198

Mihaela DIMACHE, Carmen ANTON
Polipii recto-colonici 201
Polipii non-neoplazici 203
Polipii neoplazici (polipi adenomatoși) 207

Gabriela ȘTEFĂNESCU
Diverticuloza colonică 211

Irina CIORTESCU, Vasile DRUG
Sindromul de intestin iritabil 219

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Cancerul colorectal 224

Carmen ANTON, Mihaela DIMACHE
Boala hemoroidală 245

PANCREAS

Cătălin SFARTI, Anca TRIFAN
Pancreatita acută 255

Cătălin SFARTI, Anca TRIFAN
Pancreatita cronică 263

Ana-Maria SÎNGEAP
Pancreatita autoimună 273

Cătălin SFARTI
Tumorile pancreatice 277
Tumorile pancreatice exocrine 277
Tumorile pancreatice endocrine 284

FICAT ŞI CĂI BILIARE

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Diagnosticul în afecţiunile hepatice. Hepatomegalia. Diagnosticul diferenţial al hepatomegaliilor 289

Anca TRIFAN, Carol STANCIU,
Camelia COJOCARIU, Ana-Maria SÎNGEAP
Hepatitele cronice 299
Hepatitele cronice virale 304
Hepatita cronică virală B 304
Hepatita cronică virală D 319
Hepatita cronică virală C 319
Hepatita cronică autoimună 329
Colangita biliară primitivă 335
Hepatite cronice de cauze metabolice 337
Hemocromatoza 337
Boala Wilson 342
Hepatita cronică alcoolică 345

Anca TRIFAN, Mihaela DIMACHE, Carol STANCIU
Cirozele hepatice 350
Complicaţii. Diagnosticul şi tratamentul complicaţiilor 360
Consecinţe metabolice 360
Ascita şi edemele 362
Hemoragia digestivă 368

Encefalopatia hepatică 377
Sindromul hepatorenal 382
Complicaţiile hepato-pulmonare 385
Litiaza biliară 387
Cancerul hepatocelular 387
Alte complicaţii 388

Gabriela ŞTEFĂNESCU
Tumorile hepatice 392
Tumorile hepatice benigne 392
Tumorile hepatice maligne 394

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Litiaza biliară 406
Litiaza biliară veziculară 408
Complicaţiile litiazei biliare 411

Anca TRIFAN, Carol STANCIU
Sindromul icteric. Diagnosticul diferenţial al icterelor 420
Principalele entităţi patologice asociate cu icter 428

Bibliografie selectivă 441

Cuvânt înainte

Dragi studenţi şi tineri medici,

Medicina evoluează necontenit. Salturi colosale în înţelegerea biologiei, geneticii, fiinţei umane se produc parcă zilnic. Gândirea clinicianului trebuie să evolueze de la cadrul celor 23 de perechi de cromozomi la cel al milioanelor de SNP-suri (*single nucleotide polymorphism*) şi să-şi găsească calea spre un diagnostic şi tratament unic, personalizat, cerut de timpurile prezente. ”Nu există boli, există bolnavi” este astăzi un adevăr dovedit ştiinţific. Este dificil, dar şi provocator să fii mentor în vâltoarea acestor schimbări majore de concepte în medicină.

Faptele (adevărurile ştiinţifice) se transformă la fiecare generaţie, cursurile trebuie modificate la fiecare an sau cel mult la doi. Ceea ce este etern de la începuturile medicinei este mesajul pe care fiecare dascăl trebuie în mod conştient să-l transmită studenţilor săi, şi anume acela că trebuie să acţionezi întotdeauna corect, bine, în interesul pacientului.

Aceste *Note de curs* încearcă să vă dea o mână de ajutor pentru înţelegerea şi însuşirea noţiunilor de bază din cea mai vastă ramură a medicinei interne – gastroenterologia/hepatologia –, completând expunerile din sala de curs. Am convingerea că, deşi la început veţi fi copleşiţi de multitudinea de elemente noi, pe parcurs o veţi îndrăgi şi învăţa, iar rezultatele de la examene vor fi pe măsură.

La această ediţie, atât eu cât şi mentorul meu, prof. Carol Stanciu, am considerat că este timpul să cooptăm şi alţi autori, care, credem, au contribuit cu viziune nouă, entuziasm şi aceeaşi dorinţă de a ajuta mai tânăra generaţie să-şi găsească calea proprie spre succes în cea mai frumoasă, dar şi dificilă profesie – medicina.

Anca Trifan

ESOFAG

TULBURĂRILE MOTORII ESOFAGIENE

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Tulburările motorii esofagiene cuprind disfuncţiile peristalticii esofagiene, anomalii ale tonusului sfincterului esofagian inferior (SEI), cu sau fără modificări ale relaxării, care determină simptome de tipul disfagiei, durerii toracice, pirozisului, regurgitaţiilor sau refluxului laringoesofagian. Clasic, pe baza manometriei cu catetere perfuzabile, se descriau câteva entităţi cu trăsături distincte, cea mai importantă fiind acalazia cardiei. Dezvoltarea tehnicilor manometrice moderne de înaltă rezoluţie au modificat drastic clasificarea tulburărilor motorii, au apărut noi subtipuri (ex. peristaltică hipertensivă, propagarea presurizării rapide, obstrucţie funcţională etc.). Ceea ce în mod clasic se numeşte „nutcraker esophagus", în termenii manometriei de înaltă rezoluţie se etichetează ca esofag „jackhammer". Prototipul tulburărilor motorii esofagiene rămâne acalazia cardiei.

ACALAZIA CARDIEI

Cadru nosologic

Acalazia cardiei este o tulburare motorie de etiologie necunoscută, caracterizată manometric prin relaxare insuficientă sau absentă a sfincterului esofagian inferior (SEI) şi dispariţia progresivă a peristalticii esofagiene. Termenul, care provine din latină înseamnă deficit de relaxare şi defineşte principala caracteristică a bolii. Elementele importante care definesc boala sunt: incapacitatea SEI de a se relaxa corespunzător la deglutiţie, creând un obstacol funcţional în calea alimentelor spre stomac, fapt care duce la dilatarea progresivă a esofagului şi apariţia simptomelor.

Epidemiologie

Acalazia cardiei este întâlnită pe toate continentele, având o incidenţă de aproximativ 1-4/100.000 locuitori. Este obişnuit o boală a adultului, fiind mai frecventă între 25-60 ani, dar nu este exclusă nici la vârste extreme.

Etiologia acalaziei cardiei nu este pe deplin înţeleasă, explicaţiile fiind încă la nivel de supoziţii. Implicarea factorilor genetici este sugerată de

situaţiile, de altfel rare, când în antecedentele bolnavilor cu acalazie se recunosc rude de gradul I cu aceeaşi afecţiune. Deşi a fost postulată şi o etiologie virală, studiile electronmicroscopice nu au confirmat-o.

Patogeneza

Substratul anomaliilor principale care definesc acalazia cardiei (relaxarea anormală sau absentă a SEI şi pierderea progresivă a capacităţii peristaltice a esofagului) pare a fi o pierdere a funcţiei neuronilor inhibitorii. Răspunsul anormal, exagerat la unii stimuli farmacologici (de exemplu, la Mecholyl un analog al acetilcolinei) este consecinţa denervării de tip inhibitoriu. Fiziopatologic, elementele anormale sunt definite cel mai bine manometric şi constau în anomalii motorii ale SEI şi corpului esofagian. În mod normal SEI este contractat în repaus, realizând o presiune de 15-25 mmHg, şi se relaxează în timpul deglutiţiei, înainte ca unda peristaltică să ajungă la acest nivel; în acalazie, presiunea SEI de repaus poate fi normală, crescută (la marea majoritate a pacienţilor presiunea este în jur de 30 mmHg), dar absenţa relaxării sau relaxare incompletă la deglutiţie este elementul definitoriu al acalaziei. Absenţa relaxării ca răspuns la deglutiţie asociată cu pierderea peristalticii determină un deficit de transport al bolusului alimentar din esofag în stomac, cu stază alimentară, dilatarea şi alungirea progresivă a esofagului.

Morfopatologie

Macroscopic, esofagul este dilatat simetric la debut, iar în stadiile tardive dilatarea este extremă, esofagul se alungeşte şi capătă o cudură spre dreapta, îmbrăcând ceea ce se numeşte o configuraţie sigmoidiană. *Microscopic* se constată o reducere importantă a plexului intramural şi a celulelor ganglionare; microscopia electronică identifică în plus leziuni ale nervului vag (degenerarea tecii de mielină, rupturi ale membranelor axonale).

Tablou clinic

Boala debutează între a treia şi a cincea decadă de viaţă, afectând egal femeile şi bărbaţii.

Disfagia este simptomul principal al acalaziei, prezentă atât pentru solide, cât şi pentru lichide; uneori este mai importantă pentru lichide (”disfagie paradoxală”). Bolnavul resimte obstacolul în regiunea apendicelui xifoid. Iar o anamneză atentă poate releva că disfagia se ameliorează la adoptarea unor poziţii de către bolnav (ridicarea braţelor, îndreptarea spatelui, manevra Valsalva) sau la consumul de băuturi carbogazoase în timpul mesei (probabil prin creşterea presiunii intraesofagiene şi forţarea SEI).

Durerea toracică anterioară localizată în regiunea retrosternală cu iradiere uneori în umeri, spate sau mandibulă, cu oarecare relaţie cu masa, este

un simptom care apare la debutul bolii când esofagul este necompliant; odată cu dilatarea esofagului, durerea tinde să se amelioreze. Dominarea tabloului clinic de către durere este rară, sugerând mai degrabă tipul de acalazie ”viguroasă”.

Regurgitaţia apare când esofagul este suficient de dilatat pentru a reţine o cantitate mare de alimente şi constă în eliminarea de alimente ingerate cu multe ore înainte, nedigerate, amestecate cu o cantitate mare de salivă, dar nu cu acid sau bilă. Deseori, pacienţii o relatează ca ”vărsătură”, dar anamneza scoate în evidenţă absenţa elementelor caracteristice vărsăturii; regurgitaţia poate apare şi noaptea, bolnavii trezindu-se cu perna plină de materialul regurgitat.

Sughiţul, urmare a stimulării terminaţiilor vagale de către esofagul dilatat, apare de obicei în timpul meselor şi dispare după ce alimentele reuşesc să treacă în stomac sau după regurgitaţie.

Simptomele pulmonare sunt secundare stazei esofagiene, regurgitării şi aspiraţiei în arborele traheo-bronşic; se manifestă prin tuse nocturnă asociată cu wheezing şi senzaţie de înecare.

Scăderea ponderală nu este impresionantă (contrastând cu disfagia), dar poate deveni semnificativă după ani de evoluţie, când golirea esofagului este compromisă total.

Examenul obiectiv este normal în absenţa complicaţiilor pulmonare.

Explorări diagnostice

Examenul radiologic. Radiografia toracică poate prezenta modificări în cazuri de dilataţie extremă a esofagului: lărgirea mediastinului, contur dublu pe dreapta în afara mediastinului, nivel hidroaeric corespunzător treimii medii a esofagului, absenţa camerei cu aer a stomacului. La nivelul câmpurilor pulmonare mijlocii se pot observa imagini de condensare determinate de aspiraţie.

Studiile radioscopice baritate pun în evidenţă o fază oro-faringiană a deglutiţiei normală şi peristaltică prezentă pe primii câţiva cm ai esofagului, după care bolusul baritat nu poate fi propulsat, eventual este fracţionat, ”plimbat” în sus şi în jos de unde non-peristaltice ineficiente de tip terţiar sau pur şi simplu stă în corpul esofagian. SEI nu se relaxează ca răspuns la deglutiţie, bolusul trece în cantităţi mici în stomac sau nu reuşeşte deloc să treacă cardia; când s-a realizat umplerea esofagului se pot observa diferite grade de dilataţie a corpului esofagian şi îngustarea simetrică, regulată în regiunea terminală pe 1-4 cm care îmbracă aspect de ”cioc de pasăre”, aspect considerat caracteristic pentru acalazie. Când dilatarea este extremă esofagul devine tortuos, semănând cu sigmoidul (**Fig.1**).

Fig. 1. Examen radiologic baritat în acalazia cardiei care exemplifică aspectul tipic de efilare regulată pe ultimii centimetri ai esofagului, îmbrăcând aspectul de ”cioc de pasăre”

Endoscopia este o metodă obligatorie de investigaţie chiar în condiţiile unui examen radiologic tipic, urmărindu-se în primul rând excluderea altor afecţiuni care mimează acalazia. La bolnavii cu dilataţie importantă, endoscopistul recunoaşte dilataţia, prezenţa lichidelor sau alimentelor restante şi eventual modificări de esofagită, uneori cu *Candida albicans*, în cazul unei staze de durată. SEI are aspect contractat, ca un ac de gămălie, dar care poate fi depăşit cu o uşoară insuflaţie, fără probleme. Examinarea joncţiunii esogastrice directă şi prin retroflexie trebuie să fie foarte atentă pentru a exclude o leziune stenozantă sau o tumoră. Endoscopia este destul de dificilă tehnic în cazul unui esofag tortuos, mult dilatat, cu stază abundentă, când cardia este greu de identificat.

Manometria esofagiană este explorarea paraclinică de bază în diagnosticul acalaziei. Aspectele cheie ale traseului manometric sunt absenţa sau insuficienta relaxare a SEI ca răspuns la deglutiţie şi absenţa peristalticii esofagiene normale în regiunea de muşchi neted (**Fig. 2**); alte modificări manometrice ce pot fi identificate în acalazie sunt presiunea de repaus a SEI la limita superioară a normalului sau mai mare şi presiunea intraesofagiană de repaus pozitivă. Sfincterul esofagian superior este normal. Testele manometrice farmacologice (mecholyl, bethanecol) determină la bolnavii cu acalazie creşterea pronunţată a presiunii SEI, fără producerea unei peristaltici.

Manometria esofagiană de înaltă rezoluţie a înlocuit practic metoda clasică. Parametrii evaluaţi sunt următorii: presiunea integrată la relaxare (PIR) care reprezintă media presională la joncţiunea gastro-esofagiană la deglutiţie; contractilitatea integrală distală (CID) care măsoară amplitudinea şi durata contracţiilor peristaltice în esofagul distal; punctul de decelerare contractilă (PDC), velocitatea frontului contractil (VFC), latenţa distală (LD) care sunt utilizaţi pentru evaluarea vitezei şi sincronizării în funcţie de deglutiţie.

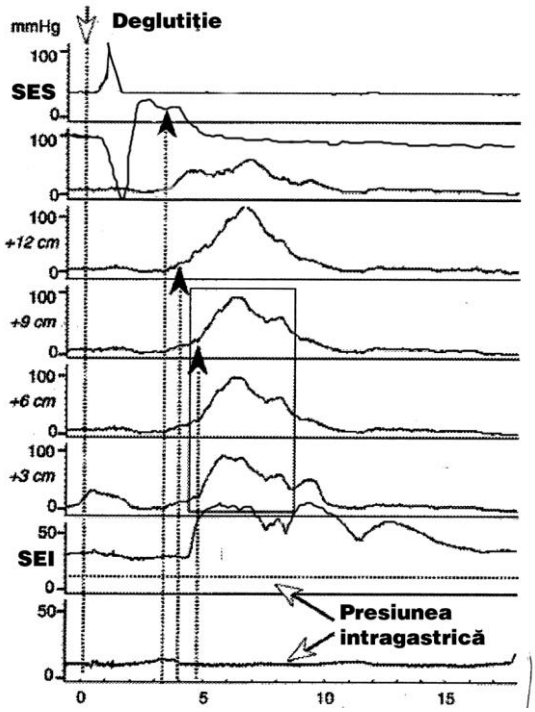


Fig. 2. Trasee manometrice cu o poartă de înregistrare în faringe:
una la nivelul SES, 4 porţi la nivelul corpului esofagian,
una la nivelul SEI şi ultima la nivelul stomacului,
care exemplifică modificările manometrice în acalazia cardiei

În acalazie, manometria de înaltă rezoluţie identifică trei tipuri:

Tip 1: PIR crescut, absenţa peristalticii;

Tip 2: PIR crescut cu presurizarea panesofagiană;

Tip 3: PIR crescut cu persistenţa unor fragmente peristaltice sau contracţii spastice.

Scintigrafia esofagiană evidenţiază întârzierea transportului bolusului marcat cu un radiotrasor prin esofag până în stomac sau chiar absenţa trecerii acestuia în stomac. Nu se utilizează în practică.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv trebuie suspicionat la orice bolnav cu disfagie pentru solide şi lichide sau disfagie paradoxală instalată lent cu evoluţie uneori intermitentă, însoţită de regurgitaţii de alimente şi salivă, uneori dureri şi sughiţ. Diagnosticul este confirmat de examenul radiologic baritat şi de înregistrarea manometrică, după excluderea de către endoscopie a altor leziuni.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu alte afecţiuni care mimează tabloul clinic al acalaziei cardiei. Prioritate pentru clinician trebuie să fie

excluderea unui grup de afecţiuni maligne (adenocarcinomul gastric, cancerul esofagian scuamos, limfoamele, cancerul pulmonar etc.) care produc, prin diferite mecanisme, o entitate clinică similară cu acalazia numită *pseudoacalazie*. O pseudoacalazie non-neoplazică poate apărea şi printr-un proces infiltrativ al cardiei şi/sau plexurilor intramurale în cadrul sarcoidozei şi amiloidozei. Clinic, trebuie suspicionată o pseudoacalazie neoplazică când debutul este după 50-60 ani, durata simptomelor este scurtă, scăderea ponderală este de peste 7 kg. Manometria nu poate diferenţia acalazia de pseudoacalazie, modificările fiind similare. Examenul radiologic poate evidenţia unele neregularităţi la nivelul cardiei, dar nespecifice. Examenul endoscopic cu biopsierea oricărei anomalii trebuie să fie regula pentru diagnosticul diferenţial al acalaziei.

Bolile neoplazice maligne pot produce un tablou similar acalaziei prin trei mecanisme: obstrucţia directă a joncţiunii gastro-esofagiene prin procesul tumoral (cancer gastric proximal); infiltrarea plexului mienteric mimând o acalazie neurogenică; producerea de autoanticorpi de o tumoră de la distanţă (cancer pulmonar cu celule mici).

Boala Chagas este consecinţa infecţiei cu un parazit (*Tripanosoma cruzi*). Frecventă în America de Sud, în care substratul manifestărilor este distrugerea plexurilor mienterice din esofag; prezintă tabloul clinic şi paraclinic al interesării esofagiene care se suprapune pe cel al acalaziei idiopatice dar cheia diagnosticului diferenţial este asocierea în boala Chagas a megaduodenului, megacolonului şi megaureterului.

O altă categorie de afecţiuni cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial sunt tulburările de motilitate de tip spastic, reprezentantul principal fiind spasmul difuz esofagian (SDE). Clinic sunt descrise similarităţi, mai ales cu forma de acalazie viguroasă, existând totuşi o predominanţă a durerii toracice anterioare în spasm şi a disfagiei în acalazie.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia bolii este îndelungată şi lentă, cu agravarea insuficienţei evacuatorii esofagiene şi posibilitatea apariţiei următoarelor *complicaţii*: esofagită (secundară iritaţiei produsă de staza de lungă durată, producerii de acid lactic şi infecţiei cu *Candida albicans*), cancer esofagian (de până la şapte ori mai frecvent la pacienţii cu acalazie decât în populaţia generală, staza şi iritaţia cronică fiind probabil factorii de risc) şi aspiraţia materialului stagnant din esofag în căile respiratorii (infiltrate pulmonare sau chiar abcese).

Prognosticul acalaziei idiopatice, deşi grevat de complicaţii, este în general benign. Deşi arareori alegerea tratamentului se face în funcţie de subtipurile manometrice, ar trebui ştiut că tipul 2 are cele mai bune şanse de remisie a simptomatologiei după tratament, iar tipul 3 are şansele cele mai mici, metodele de tratament neadresându-se modificărilor spastice esofagiene şi în special durerea retrosternală persistă. În acest tip se preconizează că tehnica endoscopică POEM ar fi indicată, miotomia urcând sus spre corpul esofagian.

Tratament

Tratamentele disponibile sunt paleative, propunându-şi doar ameliorarea golirii esofagiene prin micşorarea rezistenţei determinată de SEI contractat, diminuarea simptomelor şi a complicaţiilor, toate fiind bazate pe două categorii de mecanisme: relaxare musculară şi dilacerare (rupere) musculară.

I. ***Tratamentul care foloseşte drept principiu miorelaxarea*** are două variante: agenţi ce determină relaxarea muşchiului neted şi toxina botulinică cu administrare locală la nivelul cardiei.

1) Tratamentul farmacologic miorelaxant este reprezentat de agenţi anticolinergici (atropina), teofilină, agonişti beta-2-adrenergici, nitraţi, blocanţii de calciu (nifedipina, diltiazem, verapamil). Dintre toţi, nitraţii şi blocanţii de calciu s-au dovedit a fi cei mai eficace, producând scăderea presiunii SEI şi consecutiv ameliorarea simptomatologiei. Dozele uzuale sunt de 5-10 mg pentru isosorbid dinitrat şi 10-40 mg pentru nifedipină. Un inconvenient major al acestui tip de tratament îl reprezintă efectele adverse (flush, cefalee, ameţeli, lipotimie, uscăciunea mucoaselor, reacţii alergice etc.); în plus, efectele benefice ale tratamentului dispar după o durată medie de 7 luni. Acest tip de tratament este indicat în formele incipiente şi la bolnavii care refuză sau au contraindicaţii pentru dilatare sau chirurgie.

2) Toxina botulinică cu administrare intrasfincteriană determină blocarea eliberării acetilcolinei la nivel presinaptic şi consecutiv scăderea presiunii SEI. Metoda este foarte facilă, constând în injectarea la nivelul SEI, cu ajutorul unui ac de sclerozare introdus pe canalul de biopsie al endoscopului, sub viziune directă, a 80 u.i. toxină botulinică, repartizată egal în cele patru cadrane. Nu are efecte adverse şi răspunsul la tratament pe termen scurt şi mediu este bun. Dezavantajul constă în necesitatea repetării administrării, deoarece efectul scade sau dispare după 6-18 luni. Metoda este recomandată la pacienţii care au contraindicaţii pentru dilatare şi chirurgie, în general bătrâni cu afecţiuni cardio-pulmonare severe.

II. ***Tratamentul care foloseşte drept principiu dilacerarea musculaturii SEI*** se poate efectua prin dilatare sau chirurgical.

Dilatarea pneumatică. Principiul metodei constă în dilacerarea musculaturii SEI prin dilatarea energică a esofagului cu ajutorul unui balon cilindric, inextensibil, cu diametru cuprins între 3 şi 4 cm, cu lungime de aproximativ 12 cm, prevăzut cu markeri radio-opaci. Metoda de dilatare este relativ simplă: pacientul, după un post de 12 ore, eventual şi după aspiraţia esofagului cu o sondă de calibru mare, când acesta este mult dilatat, este aşezat în decubit lateral stâng; se efectuează endoscopia, se introduce firul ghid pe canalul de biopsie şi se poziţionează în antru, după care se retrage endoscopul lăsând pe loc firul ghid. Se introduce apoi pe firul ghid balonul, poziţionându-l sub control fluoroscopic, folosind drept repere bolta diafragmului, reperele radioopace situate la capetele balonului şi ”talia” formată de SEI contractat prin

amprentarea balonului semiumflat (poziţia corectă este atunci când ”talia” balonului este la mijlocul său). Se gonfleză balonul până când dispare ”talia” şi se menţine umflat între 4 sec şi 60 sec. După degonflare, se retrage balonul cu tot cu firul ghid; se pot observa striuri de sânge pe balon, elemente considerate în general markeri de dilatare eficientă. *Supravegherea post-dilatare* este obligatorie: timp de 4-6 ore se monitorizează simptomele (durere), temperatura şi tensiunea arterială; dacă perforaţia este exclusă, pacientul îşi reia alimentaţia la 6 ore după procedură. Alte complicaţii, rare, sunt hemoragia şi refluxul gastroesofagian.

Rezultatele dilatării sunt judecate cel mai bine în funcţie de simptomatologia bolnavului, aceasta ameliorându-se în proporţii cuprinse între 70 şi 100% din cazuri. În caz de insucces se poate repeta de 2-3 ori dilatarea. Dilatarea pneumatică este cel mai puţin eficace la tineri şi la cei cu o durată a simptomelor scurtă; gradul de dilatare şi tortuozitatea esofagului nu afectează răspunsul.

Având în vedere riscul mic, preţul relativ redus şi eficacitatea ridicată, dilatarea pneumatică se recomandă, acolo unde există experienţă, ca primă intenţie în tratamentul acalaziei. În cazul unui pacient foarte tânăr care are şanse mai mici de răspuns bun pe termen lung se recomandă miotomia chirurgicală. Contraindicaţiile metodei pot fi absolute (pacient muribund, infarct miocardic recent, pacient necooperant) sau relative (esofag pseudosigmoidian, diverticul epifrenic, miotomie anterioară, hernie hiatală de mari dimensiuni, copii).

Miotomia endoscopică perorală (POEM – *per-oral endoscopic myotomy*) este o tehnică nouă care este considerată o alternativă pentru chirurgia laparoscopică, mai puţin invazivă. Tehnica constă în crearea unui tunel submucos în esofagul proximal cu ajutorul unui endoscop standard şi prelungirea acestuia până la nivelul joncţiunii eso-gastrice, realizându-se cu electrocauterul o miotomie adecvată. Ulterior tunelul se închide. Unele centre practică o tehnică mixtă, endoscopică şi laparoscopică, pentru a completa intervenţia cu o tehnică antireflux. În prezent, se practică în puţine centre din România şi nu este considerată încă o tehnică complet evaluată.

Tratamentul chirurgical (miotomia) implică efectuarea unei miotomii anterioare de-a lungul SEI – secţiunea longitudinală a fibrelor musculare circulare (tehnica Heller) – asociată cu o tehnică antireflux (Nissen, Toupet, Dorr). Rezultatele pe termen scurt şi lung sunt excelente, cu ameliorarea simptomatologiei în peste 90% dintre pacienţi. Inconvenientele metodei sunt durata spitalizării, de cel puţin 7-10 zile, riscurile legate de actul operator şi anestezie, preţul ridicat, la care se adaugă o mortalitate de 1% .

Chirurgia laparoscopică a revoluţionat indicaţia tratamentului chirurgical în acalazia cardiei, având avantaje de necontestat faţă de chirurgia clasică: vizualizare mai bună a regiunii, posibilitatea efectuarii unei miotomii eficiente cu prezervarea ligamentelor freno-esofagiene, eficacitate pe termen scurt şi

mediu, rată mică a complicaţiilor, rata refluxului mai mică, durata spitalizării scurtă, cu recuperare rapidă şi preţ mai mic.

SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN

Epidemiologie

Prevalenţa tulburărilor spastice esofagiene nu este cunoscută deoarece studiile epidemiologice populaţionale sunt imposibile. SDE are o prevalenţă mai mare la femei, vârsta medie la debut este în medie de 40 ani.

Patogeneză

Pierderea influenţei inhibitorii normale duce la abolirea caracterului peristaltic al undelor, iar dezechilibrul între inhibiţie şi stimulare în favoarea stimulării explică undele de mare amplitudine şi presiunea ridicată a SEI. Modificările existente în tulburările de tip spastic ale esofagului nu sunt de tip degenerativ ca în acalazie, ci funcţionale, ele fiind intermitente, despărţite de deglutiţii normale sau cu completă revenire la un comportament motor normal. Alt element care trebuie luat în consideraţie, mai ales pentru explicarea simptomelor, este o hipersenzitivitate viscerală.

Morfopatologie

În unele cazuri există o hipertrofie şi hiperplazie difuză musculară, stratul muscular ajungând până la 2 cm, dar un strat muscular normal nu este exclus. Nu s-au identificat modificări ale plexurilor mienterice; uneori au fost descrise modificări de tip degenerativ ale nervului vag similare cu cele din acalazie.

Tablou clinic

Disfagia apare la peste jumătate din pacienţi şi are următoarele caracteristici: este atât pentru lichide cât şi pentru solide, intermitentă, nu destul de importantă pentru a produce scădere ponderală şi spre deosebire de acalazie, nu este progresivă.

Durerea toracică anterioară apare mai ales în cazul esofagului ”nutcraker” („spargător de nuci”) şi mai rar la cei cu spasm difuz; este localizată retrosternal cu iradiere în spate, umeri şi mandibulă, are o intensitate mare care o face să fie confundată cu cea de tip coronarian, caracter intermitent (uneori legat de deglutiţie), durează de la câteva minute la ore; se ameliorează ca şi durerea cardiacă la nitroglicerină şi nifedipină.

Regurgitaţia este mult mai rară în tulburările spastice decât în acalazie.

Explorări diagnostice

Explorarea radiologică. Tranzitul baritat cu fluoroscopie (eventual videofluoroscopie) este prima investigaţie care trebuie recomandată şi evidenţiază unde non-propulsive, terţiare în regiunea netedă a esofagului, iar când

contracţiile sunt foarte puternice se realizează o segmentare a bolusului dând esofagului un aspect de tirbuşon (”corkscrew esophagus”) (**Fig.3**). Deglutiţiile urmate de contracţii anormale sunt separate de contracţii peristaltice normale.

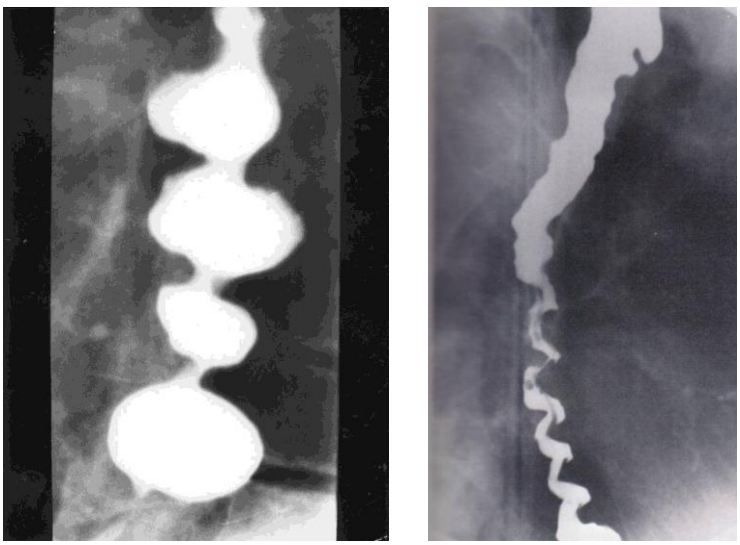


Fig. 3. Aspecte radiologice specifice spasmului difuz: aspect de ”tirbuşon” determinat de contracţiile simultane ale corpului esofagian care segmentează bolusul

Manometria esofagiană identifică următoarele modificări în regiunea netedă a esofagului, în special pe ultimii 5-10 cm: 1) contracţii non-peristaltice, simultane ca răspuns la mai mult de 30% din deglutiţii, eventual urmate şi de contracţii repetitive; 2) creşterea duratei şi amplitudinii undelor peristaltice; 3) contracţii intense, repetitive asociate cu creşterea presiunii bazale esofagiene. Amplitudinea de peste 180 mmHg a undelor peristaltice (8000 mmHg/cm/sec la manometrie de înaltă rezoluţie) pune diagnosticul subtipului numit esofagul spărgător de nuci sau, în nomenclatura mai nouă, jackhammer.

Endoscopia nu evidenţiază elemente pozitive pentru diagnostic dar exclude alte cauze de disfagie sau/şi durere toracică (cancer esofagian, stricturi benigne, esofagită, ulcer); endoscopiştii cu mare experienţă pot uneori observa un aspect tranzitor de inele etajate în cazul rar al surprinderii unor contracţii non-peristaltice.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezenţa intermitentă a disfagiei şi durerii toracice anterioare, fără regurgitaţii sau scădere ponderală semnificativă, asociate cu modificările descrise la examenul radiologic şi manometric.

Diagnosticul diferenţial este cel al disfagiei şi al durerii toracice. Examenul endoscopic exclude o leziune organică (cancer, stenoze benigne,

diverticuli, ulcer, esofagită) care ar putea produce disfagie, iar unele caracteristici clinice ale durerii (apariţia în timpul meselor, asocierea altor simptome esofagiene lipsa circumstanţei de apariţie specifice durerii coronariene, efortul) sunt utile pentru diferenţierea de durerea coronariană.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia este în general benignă, fără complicaţii notabile şi prognosticul este bun.

Tratament

Tratamentul simptomelor corelate cu tulburările de motilitate are aceleaşi opţiuni ca şi cel al acalaziei (cu rezultate inferioare însă): nifedipina (10 mg de patru ori pe zi) şi isosorbiddinitrat (5-10 mg de patru ori pe zi). Încercarea de a folosi injecţiile cu toxină botulinică ca a doua treaptă de tratament a dus la rezultate bune doar pe termen scurt. Dilatarea cu bujii a esofagului distal a determinat acelaşi tip de răspuns foarte limitat în timp. În cazuri rare, în care disfagia a fost atât de importantă, încât a determinat scăderea ponderală, s-a recomandat dilatarea cu balonaş sau miotomia chirurgicală.

Tratamentul simptomelor ce nu pot fi corelate direct cu tulburările de motilitate. Asigurarea pacientului asupra benignităţii afecţiunii şi lipsei de importanţă a simptomatologiei este un prim pas; deseori, administrarea de antidepresive şi/sau anxiolitice poate fi benefică.

Lecturi recomandate

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(8): 1238-1249.
2. Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, Kohn GP, Augenstein V, Fanelli RD. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc* 2012; 26(2): 296-2311.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor produse de refluxul conţinutului gastric în esofag. *Refluxul gastroesofagian (RGE)* este trecerea unei părţi a conţinutului gastric în esofag; poate fi *fiziologic* şi *patologic*. *Esofagita de reflux* reprezintă o complicaţie a RGE şi presupune leziuni inflamatorii ale mucoasei esofagiene (*BRGE erozivă*). Alţi termeni care merită să fie reţinuţi: 1) *"boala de reflux endoscopic negativă"* (*BRGE nonerozivă*) pentru cazurile care satisfac definiţia BRGE, dar care nu prezintă modificări ale mucoasei esofagiene la examenul endoscopic; 2) *"BRGE cu manifestări extraesofagiene"* descrie situaţia în care RGE produce simptome/leziuni specifice altor organe decât esofagul (laringită, astm, tuse cronică, durere toracică, eroziuni dentare, otită medie).

Entităţi descrise recent

Esofag hipersensibil la acid defineşte condiţia în care pacientul prezintă simptome de BRGE dar nu are nici esofagită, nici expunere anormală la acid, dar există corelaţie între simptome şi episoadele normale de reflux.

Pirozisul funcţional defineşte simptomele de BRGE refractare la IPP fără esofagită, fără expunere esofagiană anormală la acid şi fără corelaţie între episoadele normale de reflux acid şi pirozis.

Epidemiologie (Tabel I). Incidenţa reală a BRGE nu este cunoscută cu exactitate, întrucât există numeroase cazuri asimptomatice şi altele cu manifestări atipice. În ansamblu, masa bolnavilor cu reflux se prezintă ca un "iceberg", cea mai mare parte a acestora, cu simptome blânde şi sporadice, nu consultă medicul şi în felul acesta rămâne necunoscută. Mai frecventă în ţările dezvoltate, BRGE este rară în ţările în curs de dezvoltare, astfel încât prevalenţa bolii variază de la mai puţin de 1% în Senegal la peste 20% în Anglia. Cu certitudine, în momentul de faţă, BRGE reprezintă cea mai frecventă tulburare a tractului digestiv superior în ţările avansate ale lumii vestice; se estimează că o persoană din 10 prezintă simptomele de BRGE, iar în Statele Unite ale Americirii (SUA) numărul acestora se apropie de 100 de milioane, 7% din populaţia acestei ţări prezentând zilnic simptome tipice, iar statisticile europene sunt comparabile cu cele americane. În ţara noastră, prevalenţa BRGE nu este precizată; lipsesc statistici concludente, dar există certitudinea că afecţiunea este mai frecventă decât se raportează.

Tabel I. Factori epidemiologici în BRGE

Factori geografici:	- BRGE este mai frecventă în SUA şi Europa decât în Africa şi Extremul Orient
Factori genetici:	- posibil origine genetică a unor forme severe de BRGE (asociate cu sindrom Barrett)
Vârsta:	- prevalenţa BRGE este mai mare la bărbaţi
Sexul:	- prevalenţa BRGE creşte cu vârsta (mai ales după 40 de ani)
Hernia hiatală, fumatul, alcoolul şi antiinflamatoriile nonsteroidiene	- toate cresc incidenţa BRGE

Etiologie

Cauza cea mai frecventă a BRGE este hernia hiatală prin alunecare, dar orice creştere în presiunea intra-abdominală poate provoca RGE (tusea, corsetul şi centura prea strânse, tumorile abdominale gigante, ascita voluminoasă). BRGE apare după vagotomie, gastrectomie, intervenţii chirurgicale în regiunea esogastrică, în sclerodermie şi neuropatie autonomă diabetică. RGE este frecvent în sarcină, dar poate fi indus şi de alţi numeroşi factori ca fumatul, alcoolul, obezitatea, întârzierea evacuării gastrice, unele medicamente (anticolinergice neselective, xantine, nitriţi etc), sclerozarea varicelor esofagiene etc.

Patogeneză

BRGE este multifactorială:

I. ***Incompetenţa mecanismelor de barieră antireflux***

1. *Sfincterul esofagian inferior (SEI)* este structura cu cel mai important rol în bariera antireflux, presiunea bazală medie a acestuia fiind semnificativ mai redusă (<10 mmHg) la pacienţii cu BRGE decât la persoanele sănătoase (20 mmHg). SEI este responsabil de apariţia RGE prin următoarele mecanisme: a) *relaxarea tranzitorie a SEI (RTSEI)* este o relaxare completă a sfincterului, care nu este declanşată de deglutiţie şi reprezintă cauza majoră a RGE atât "fiziologic", cât şi "patologic"; mai mult, ea explică de ce refluxul apare şi la cei la care presiunea bazală a SEI este normală; b) *răspuns adaptativ anormal al SEI* la creşterea presiunii intra-abdominale (presiunea intragastrică depăşind pe cea a SEI); c) *SEI hipotensiv:* o presiune bazală a SEI mai mică de 10 mmHg favorizează apariţia RGE.

2. *Absenţa sau scurtarea segmentului intra-abdominal al esofagului* determină apariţia unui gradient de presiune care favorizează RGE.

3. Unghiul His format la unirea esofagului cu stomacul este, în mod normal, ascuţit şi are rol de clapă care se opune returnării conţinutului gastric în esofag; un unghi His lărgit îşi pierde rolul de prevenire a refluxului.

4. Pliurile mucoasei gastrice la nivelul joncţiunii eso-gastrice alcătuiesc o "frână" cu rol în prevenirea RGE.

II. *Clearance-ul esofagian* defineşte capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat şi se realizează prin trei mecanisme: 1) activitatea motorie (undele peristaltice esofagiene); 2) forţa gravitaţională; 3) deglutiţia salivei (neutralizează acidul). În BRGE peristaltica esofagiană este inadecvată la aproape jumătate dintre bolnavi, ceea ce explică clearance-ul prelungit. În poziţie orizontală, clearance-ul esofagian este şi mai mult prelungit, timpul de contact al mucoasei esofagiene cu acidul refluat este mai mare, pirozisul şi regurgitaţia acidă mai severe şi bolnavii simt nevoia de a adopta poziţia şezândă. Clearance-ul chimic (realizat prin înghiţirea salivei alcaline) este întârziat în timpul nopţii când secreţia salivară practic încetează, neutralizarea conţinutului gastric refluat în esofag fiind semnificativ redusă.

III. *Întârzierea evacuării gastrice* – urmare a unei tulburări a motilităţii gastroduodenale – determină distensie gastrică postprandială care declanşează prin reflex vagal relaxarea tranzitorie a SEI, consecinţa fiind returnarea conţinutului gastric în esofag.

IV. *Conţinutul refluxului* poate fi acid, alcalin şi mixt. Agresivitatea materialului refluat în esofag este în principal legată de prezenţa şi concentraţia acidului clorhidric (HCl); suprimarea secreţiei acide cu doze mari de inhibitori ai pompei de protoni antrenează dispariţia simptomelor şi leziunilor la majoritatea bolnavilor. Pepsina, acizii biliari, enzimele pancreatice şi alimentele acide contribuie la agresivitatea eventualului refluat.

V. *Scăderea capacităţii de apărare a mucoasei esofagiene* ca urmare a reducerii secreţiei de mucus şi bicarbonat de către celulele epiteliale, precum şi a insuficientei eliberări de prostaglandine.

***Helicobacter pylori* şi BRGE**

Rolul exact al infecţiei cu *H. pylori* în patogeneza BRGE rămâne încă neclar, deşi cele mai multe date sugerează că infecţia cu *H. pylori* (în particular, tulpinile Cag A – pozitive) ar avea un efect protector împotriva dezvoltării esofagitei şi metaplaziei intestinale.

Morfopatologie

Macroscopic, la examenul endoscopic, mucoasa esofagiană poate fi normală sau să prezinte modificări diverse: eritem, edem, friabilitate, exudat, eroziuni, ulcer, stenoză sau epiteliu Barrett. *Histologic*, modificarea esenţială este lărgirea zonei bazale care depăşeşte 15% din grosimea epiteliului esofagian. Existenţa unui infiltrat celular cu polinucleare în lamina propria şi epiteliu

indică prezenţa esofagitei ca formă distinctă de modificările induse de reflux. Uneori la biopsiile din treimea inferioară a esofagului se identifică un infiltrat eozinofilic.

Tablou clinic (**Tabel III**)

I. *Simptomele tipice* ale BRGE sunt pirozisul şi regurgitaţia acidă.

1. *Pirozisul* reprezintă cea mai obişnuită manifestare clinică a refluxului; este descris de bolnav ca o senzaţie de arsură retrosternală, care apare mai frecvent după mese (la 30-60 min), sau când bolnavul se apleacă înainte, sau când stă culcat la orizontală; se calmează la administrarea de antiacide. Pirozisul este prezent la cel puţin 75% dintre bolnavii cu reflux, dar frecvenţa apariţiei sale nu se corelează cu severitatea BRGE. Mecanismul de producere a pirozisului nu este bine stabilit, frecvenţa şi intensitatea acestuia necorelându-se cu severitatea leziunilor evidenţiate endoscopic sau cu durata expunerii acide determinată prin monitorizarea pH-ului esofagian; astfel, pacienţi cu BRGE complicată (stenoză, esofag Barett) prezintă o sensibilitate redusă la acid, iar alţii cu aspect endoscopic normal, prezintă pirozis sever. Explicaţia acestor discordanţe este sensibilitatea diferită a mucoasei esofagiene de la un bolnav la altul.

2. Regurgitaţia conţinutului gastric în esofag este simţită de către bolnav ca un gust acru (acid) sau amar (alcalin) în faringe.

3. Eructaţia, sialoreea, odinofagia sunt alte simptome care apar cu frecvenţă variabilă.

II. *Simptomele atipice (extraesofagiene)*, digestive şi extradigestive, se întâlnesc la aproximativ 1/3 dintre bolnavii cu BRGE şi sunt extrem de variate (**Tabel II**). Se apreciază că aproximativ 80% dintre astmatici şi peste jumătate dintre bolnavii cu dureri precordiale prezintă dovezi clare pentru diagnosticul BRGE.

Manifestările pulmonare ale BRGE sunt secundare fie microaspiraţiei pulmonare a conţinutului gastric acid care produce lezarea mucoasei şi infecţie secundară, fie unui reflex de bronhoconstricţie mediat vagal, indus prin iritaţia esofagului de refluxul acid.

Tabel II. Simptome atipice (extraesofagine) în BRGE

1. ***ORL:*** arsuri bucale, gingivită, eroziuni dentare, disfonie, senzaţie de corp străin în gât, faringită, laringită, laringospasm, ulcer şi polip laringian, disfuncţie cricofaringiană, stenoză subglotică, sinuzită, otită medie
2. ***Pulmonare:*** astm, tuse cu caracter cronic, fibroză, abces pulmonar
3. ***Durere toracică non-cardiacă***
4. ***Diverse***: torticolis, durere cervicală

Durerea toracică non-cardiacă, cu sediul retrosternal, caracter constrictiv şi iradiere spre gât, umeri şi uneori braţe, este de multe ori dificil de diferenţiat de durerea din angina pectorală; este secundară unei tulburări de motilitate esofagiană (spasm difuz) sau/şi refluxului gastric acid. Testul cel mai fidel de diagnostic al durerii toracice non-cardiace datorate BRGE este monitorizarea pH-ului esofagian.

Manifestările din sfera ORL sunt secundare refluxului acid în orofaringe ca urmare a incompetenţei sfincterului esofagian superior şi a unor tulburări în reflexele vagale esofago-glotic şi faringo-glotic.

III. ***Simptome datorate complicaţiilor:*** disfagie, durere retrosternală sau hemoragie digestivă (în prezenţa esofagitei sau stenozei peptice), tuse şi hemoptizie (pneumopatie prin aspiraţie).

IV. ***Simptomele de alarmă*** – scăderea în greutate, disfagia, hemoragia digestivă şi anemia indică o complicaţie a BRGE sau o altă boală severă care necesită unele explorări endoscopice şi radiologice ce nu suferă amânare.

Tabel III. Simptomatologia bolii de reflux gastroesofagian

I. Simptome tipice:	- pirozis - regurgitaţii - eructaţii - sialoree - odinofagie
II. Simptome atipice:	- ORL - pulmonare - durere toracică non-cardiacă
III. Simptome datorate complicaţiilor:	- disfagie - durere retrosternală - hemoragie digestivă superioară - tuse - hemoptizie
IV. Simptome de alarmă:	- scădere ponderală - disfagie - hemoragie digestivă superioară - anemie

Explorări diagnostice

Nu există un test diagnostic ideal pentru BRGE. În condiţiile unei simptomatologii tipice cu pirozis şi regurgitaţii care este specifică, nu însă şi sensibilă, pentru diagnosticul de BRGE şi când nu există semne de alarmă (disfagie, scădere ponderală, durere toracică, anemie etc.) se consideră rezonabil să se indice un ***test terapeutic empiric cu IPP. Dacă nu există răspuns terapeutic sau există semne de alarmă se recomandă explorări suplimentare.***

Examenul radiologic baritat are valoare diagnostică redusă; poate evidenţia existenţa unei hernii hiatale, a unei tulburări motorii esofagiene, a unei complicaţii a refluxului (stenoză) sau a unei staze gastrice. Indicaţia majoră a examenului radiologic ca explorare iniţială este prezenţa disfagiei la un bolnav cu simptome tipice de RGE.

Monitorizarea pH-ului esofagian considerată până recent ca "standardul de aur" pentru diagnosticul BRGE, şi-a pierdut din interes deoarece s-a dovedit cu o sensibilitate mediocră (70-80%) şi cu rezultate fals negative între 20-50%; indicaţiile actuale fiind prezentate în **Tabelul V**. Înregistrarea continuă timp de 24 ore a pH-ului esofagian se face cu ajutorul unui electrod de sticlă sau antimoniu plasat pe cale nazală la 5 cm deasupra SEI şi conectat unui sistem de înregistrare purtat de bolnav în timpul activităţii sale zilnice, datele culese fiind apoi analizate de computer (sistem Holter). Un episod de reflux se defineşte prin scăderea pH-ului esofagian sub 4 (normal, pH-ul esofagian este mai mare sau egal cu 6). Normal, limita superioară a expunerii totale a esofagului la un pH mai mic de 4 este de 5%, numărul total al episoadelor de reflux este mai mic de 50, iar numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 min. este inferior sau egal cu 3.

Evaluarea refluxului duodeno-gastro-esofagian ("refluxul alcalin"), este efectuată prin bilimetrie, care constă în măsurarea concentraţiei de bilirubină intragastrică şi intraesofagiană cu ajutorul unei sonde fibro-optice miniaturizate conectate unui spectrofotometru.

În prezent metoda de înregistrare prin cateter transnazal permite înregistrarea atât a pH-ului cât şi a ***impedanţei esofagiene***, reuşind astfel să identifice şi refluxul non-acid (scăderea impedanţei) şi cel gazos (creşterea impedanţei). O altă metodă nouă de înregistrare a pH- ului se efectuează cu o capsulă fără cateter (*wireless*) care transmite prin unde radio permanent datele; aceasta se ataşează 6 cm desupra joncţiunii scuamo-columnare cu ajutorul endoscopiei.

Endoscopia digestivă superioară (EDS) este indicată la toţi bolnavii care prezintă simptome "de alarmă" (disfagie, scădere în greutate, hemoragie digestivă superioară, anemie) sau nu răspund la tratament medical sau au indicaţie chirurgicală. Esofagita – eritem sau ulceraţii în vecinătatea joncţiunii scuamocolumnare – este prezentă la 30-50% dintre bolnavii cu BRGE examinaţi endoscopic şi este diagnostică pentru BRGE endoscopic pozitivă. Există mai multe clasificări endoscopice ale esofagitei peptice, cele mai frecvent folosite – Savary-Miller şi Los Angeles – sunt sistematizate în **Tabel IV**.

Esofagita este neobişnuită în cazurile de manifestări extraesofagiene ale BRGE şi astfel endoscopia nu este diagnostică în aceste cazuri. În general, EDS este indicată pentru a exclude alte leziuni structurale şi nu pentru a diagnostica sau a exclude BRGE.

Tabel IV. Sistemul de clasificare Savary-Miller şi Los Angeles pentru diagnosticul esofagitei

Savary-Miller	Los Angeles
Grad 1. Eroziuni eritematoase sau eritemato-exudative, unice sau multiple, neconfluente.	**A**. Una sau mai multe eroziuni cu lungimea mai mică de 5 mm
Grad 2. Eroziuni multiple, confluente, necircumferențiale	**B.** Prezența cel puțin a unei pierderi de substanță mai mare de 5 mm, dar neconfluentă
Grad 3. Eroziuni confluente, interesează întreaga circumferință a esofagului	**C.** Prezența cel puțin a unei pierderi de substanță extinsă între trei sau patru pliuri de mucoasă, necircumferențială
Grad 4. Complicație: ulcer, stenoză, metaplazie Barrett	**D.** Pierderi de substanță circumferențiale

O situaţie aparte o reprezintă identificarea esofagului Barrett, complicaţie a BRGE, care obligă la biopsii şi urmărire specială. Nu există indicaţie pentru EDS cu scopul de screening pentru esofagul Barrett. Clinicianul consideră în decizia sa factorii de risc pentru Barrett (sex masculin, obezitate, fumat, caucazian, vârstă peste 50 de ani, istoric lung de BRGE) şi poate indica EDS.

Manometria esofagiană nu are valoare diagnostică pentru un bolnav cu BRGE, neexistând o corelaţie între presiunea bazală a SEI şi simptomatologie sau gradul de esofagită.

Examenul scintigrafic – metoda neinvazivă, de unde şi utilizarea sa la copii – are o sensibilitate scăzută pentru diagnosticul BRGE.

Laringoscopia efectuată la pacienţii cu simptome extraesofagiene identifică leziuni care determină specialiştii ORL să considere diagnosticul de BRGE: eritem al mucoasei aritenoide, aspect cenuşiu al spaţiului interaritenoidian, eritem sau edem de perete posterior laringean, polipi, granuloame, noduli ai corzilor vocale, stenoze subglotice, leucoplazie sau chiar cancer. Aceste modificări un sunt specifice pentru BRGE iar laringoscopia nu are rolul de a diagnostica BRGE, ci de a exclude cancerul sau a identifica alte cauze ale simptomelor.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al BRGE este uşor în prezenţa simptomelor tipice; astfel, la un bolnav cu vârsta sub 50 de ani care prezintă pirozis neînsoţit de simptome atipice sau de alarmă, diagnosticul este stabilit numai pe bază clinică, fără a recurge la explorări complementare. "Testul terapeutic" evaluează răspunsul simptomelor de reflux sub tratament cu omeprazol în doze forte (40 mg x 2/zi) timp de o săptămână; dispariţia simptomelor sau ameliorarea netă a

acestora permite stabilirea unei relaţii clare cu un RGE acid; are avantajul simplicităţii şi costului redus şi în plus este neinvaziv. **Fig. 1** prezintă un algoritm al strategiei diagnostice în BRGE; în practică, schematic, trei situaţii clinice trebuie individualizate.

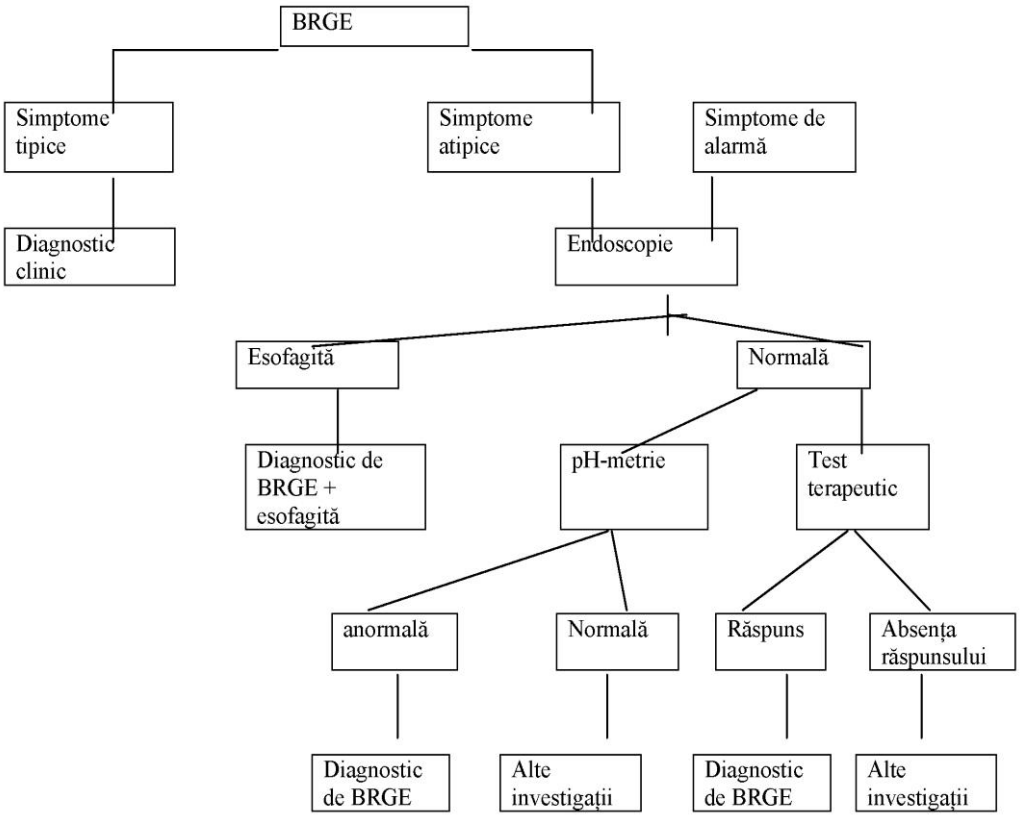


Fig. 1. Strategia diagnosticului bolii de reflux gastroesofagian

Diagnosticul diferenţial cuprinde numeroase afecţiuni: esofagită de alte etiologii (diagnosticul se stabileşte clinic şi endoscopic), acalazia cardiei (simptomul clinic dominant este disfagia, iar aspectul radiologic este tipic), cancerul esofagian(se exclude endoscopic şi radiologic), spasmul difuz esofagian (aspect tipic radiologic şi manometric), angina pectorală (se diferenţiază prin caracterele durerii, modificările electrocardiografice şi cele evidenţiate prin coronarografie), esofagita eoznofilică, esofagita indusă de medicamente (*pill esophagitis*), ulcer duodenal sau gastric, afecţiuni biliare.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia BRGE este în general benignă, dar simptomele recidivează adesea şi cei mai mulţi bolnavi necesită tratament de întreţinere pentru o lungă perioadă de timp.

Tabel V. Recomandările principale pentru monitorizarea pH-ului esofagian (după *American Gastroenterological Association*)

- Evidenţierea unui RGE acid anormal la un bolnav cu aspect endoscopic normal.
- Bolnavi care au indicaţie chirurgicală (indiferent de procedeul antireflux); postoperator, când simptomatologia RGE persistă.
- Bolnavii cu simptome de RGE, examen endoscopic normal şi lipsă de răspuns la tratamentul cu inhibitori de pompă protonică (Omeprazol).
- Bolnavi cu durere toracică non-cardiacă.
- Bolnavi cu manifestări clinice din sfera ORL.
- Bolnavi cu astm nonalergic.

Notă: * nu este indicată pentru a detecta sau verifica o esofagită de reflux (acesta este un diagnostic endoscopic).
* nu este indicată pentru a cerceta un reflux alcalin.

Complicaţiile includ: *esofagita de reflux (esofagita peptică* – diagnosticul de stabileşte endoscopic), *stenoza esofagiană benignă (peptică)* (simptomul dominant este disfagia progresivă, iar diagnosticul este stabilit radiologic şi endoscopic), *sindromul Barrett* (*endobrahiesofagul*), *ulcerul esofagian* (simptomul principal este durerea retrosternală cu iradiere dorsală, diagnosticul fiind stabilit radiologic şi endoscopic), hemoragia digestivă superioară (hematemeză sau/şi melenă, endoscopia în urgenţă este investigaţia esenţială pentru precizarea diagnosticului).

Prognosticul rămâne în anasamblu bun, mortalitatea BRGE raportată direct fiind foarte scăzută.

Tratament

Tratament medical

Măsuri generale. Modificarea stilului de viaţă reprezintă prima măsură terapeutică, urmată deseori de diminuarea simptomatologiei BRGE.

1. *Regimul alimentar*: se recomandă prânzuri mici şi repetate, cu excluderea alcoolului, grăsimilor, cafelei, ciocolatei, citricelor, a sucului de roşii sau băuturilor de tip Coca-Cola, a condimentelor; toate acestea scad presiunea SEI, cresc secreţia gastrică de acid, cresc volumul şi presiunea intragastrică, întârzie evacuarea gastrică, irită mucoasa esofagiană şi agravează simptomatologia bolii de reflux. Pentru obezi se recomandă un regim hipocaloric în scopul reducerii în greutate.

2. *Interzicerea fumatului* (nicotina produce scăderea presiunii SEI).

3. *Recomandări posturale*: în timpul somnului sau odihnei capul patului să fie ridicat cu 10-15 cm prin plasarea unei bucăţi de lemn (sau cărămidă) pentru a favoriza tranzitul oro-caudal al esofagului.

4. *Evitarea medicamentelor care scad presiunea SEI:* nitriţii, anticolinergicele, teofilina, progesteronul, antagoniştii alfa-adrenergici, agoniştii beta-adrenergici, blocanţii canalelor de calciu etc.

Tratament medicamentos

I. *Medicaţia antiacidă* neutralizează HCl, inactivează pepsina şi are efect chelator pe sărurile biliare; ameliorează simptomele BRGE şi se foloseşte în formele uşoare de boală. Efectul antiacidelor este de scurtă durată (aproximativ 30 min.) şi dispare din momentul evacuării lor din stomac; de aceea, se administrează de 4-6 ori pe zi, la 1-2 ore postprandial. Oricare dintre diversele preparate comerciale (Maalox, Epicogel, Gastralgine, Gelusil, Dicarbocalm, Malucol etc.) poate fi utilizat, având însă în vedere că cele pe bază de aluminiu produc constipaţie, iar cele care conţin magneziu produc diaree.

Preparatele pe bază de alginat (Gaviscon, Topaal etc.) sunt frecvent folosite pentru controlul simptomatic al BRGE. Alginatul este un polizaharid neabsorbabil, care la contactul cu conţinutul gastric acid formează un gel care pluteşte la suprafaţa acestuia şi, în momentul refluxului, gelul fiind primul care ajunge în esofag, se interpune între mucoasa esofagului şi lichidul gastric acid, având în felul acesta un rol protector pentru mucoasa esofagiană la acţiunea corozivă a HCl; se administrează în 3-4 prize/zi după mesele principale.

Se recomandă în BRGE sporadică.

II. *Medicatia prokinetică* se utilizează în scopul creşterii presiunii SEI, stimulării peristaltismului esofagian şi accelerării evacuării gastrice. *Metoclopramida* (Reglan, Primperan) 10 mg x 3/ zi cu 30 minute înainte de mesele principale este puţin utilizată în tratamentul BRGE. Efectele adverse de tipul diskineziei tardive, ameţeală, distonii, agitaţie limitează folosirea. În prezent, se consideră că dacă nu există gastropareză nu ar fi motive pentru utilizare.

III. *Medicatia antisecretorie*

1. *Blocanţii receptorilor histaminici H_2* (**Tabel VI**) – cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina şi roxatidina – deşi au structuri chimice diferite, efectul lor antisecretor se realizează prin acelaşi mecanism: blocarea competitivă a receptorilor H_2 antrenează scăderea concentraţiei de adenozin-3,5-monofosfat (AMP) ciclic intracelular şi reducerea secreţiei gastrice acide. Rata vindecării după administrarea de blocanţi ai receptorilor histaminici H_2 se corelează cu severitatea esofagitei, variind între 70-80% pentru gradul I-II şi doar 50% pentru gradul III-IV; insuccesul în formele severe de BRGE este legat de inabilitatea acestor preparate de a menţine pentru o lungă perioadă de timp un pH peste 4 al conţinutului gastric refluat în esofag. Eficacitatea tratamentului de întreţinere (de lungă durată) cu blocanţii receptorilor histaminici H_2 este însă controversată.

Tabel VI. Blocanţii receptorilor histaminici H_2

	DOZE	
	Forme uşoare/medii	**Forme severe**
1. Cimetidină	800 mg/zi	800 mg la 12 ore
2. Ranitidină	150 mg x 2/zi	150 mg la 6 ore
3. Nizatidină	150 mg x 2/zi	150 mg la 6 ore
4. Famotidină	20 mg x 2/zi	40 mg la 12 ore
5. Roxatidină	75 mg x 2/zi	75 mg la 8 ore

Din nefericire, blocanţii receptorilor histaminici H_2 pot determina o serie de reacţii adverse (**Tabel VII**), reversibile însă la încetarea tratamentului; în general, utilizarea lor de mulţi ani a făcut dovada unei toleranţe şi securităţi remarcabile.

Tabel VII. Reacţii adverse ale blocanţilor receptorilor histaminici H_2

Blocant receptor histaminic H_2	**Reacţii adverse**	**Observaţii**
Cimetidina	• *Endocrine*: ginecomastie, impotenţă • *Nervoase*: astenie, confuzie mintală, somnolenţă, agitaţie, halucinaţii, convulsii • *Cutanate*: erupţii cutanate • *Hepatice*: creşterea TGO, hepatită • *Cardiovasculare*: bradicardie • *Hematologice*: leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică • *Renale*: creşterea creatininei, nefrită interstiţială • *Digestive*: diaree, pancreatită acută	Atenţie deosebită dacă se administrează concomitent cu alte medicamente (anticoagulante orale, antidepresive triciclice, benzodiazepine, fenitoin, xantine, metronidazol, propranolol, blocanţi ai canalelor de calciu, procainamidă, lidocaină, ciclosporină) al căror metabolism va fi scăzut de către cimetidină prin inhibiţia citocromului P 450, urmarea fiind eliminarea lor mai scăzută şi consecutiv creşterea concentraţiei serice
Ranitidina	• *Nervoase*: cefalee, vertij • *Cutanate*: erupţii cutanate • *Alergice*: urticarie, bronhospasm, edem angioneurotic • *Hepatice*: creşterea tranzitorie a TGO • *Cardiovasculare*: bradicardie • *Hematologice*: leucopenie, trombocitopenie • *Articulare*: artralgii • *Musculare*: mialgii	• Reacţiile adverse sunt mult mai rar întâlnite în comparaţie cu cimetidina • Interacţiunea cu alte medicamente este nesemnificativă (acţiunea ranitidinei asupra citocromului P 450 este foarte slabă)
Nizatidina	• *Reacţii adverse care apar cu o frecvenţă mai mare de 2%:* cefalee, astenie, somnolenţă, dureri toracice, mialgii, erupţii cutanate • *Alte reacţii adverse raportate (excepţional de rar)*: hepatită colestatică, ginecomastie, purpură trombocitopenică, hiperuricemie, rinită, faringită	• Nu interferează cu alte medicamente (nu are acţiune asupra citocromului P 450) • Interferează cu aspirina (inhibă secreţia renală a salicilatului)
Famotidina	• *Reacţii adverse mai frecvente:* cefalee, vertij, constipaţie, diaree, greaţă • *Reacţii adverse excepţional semnalate*: vărsături, anorexie, erupţii cutanate, creşterea TGO, icter colestatic, edem angioneurotic, confuzie, halucinaţii, leucopenie, trombocitopenie.	• Nu interferează metabolismul altor medicamente

2. *Inhibitorii pompei de protoni (IPP*) (blocanţii pompei H^+/K^+ ATP-aza) sunt cei mai puternici inhibitori ai secreţiei gastrice acide. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol şi Esomeprazol sunt IPP folosiţi în tratamentul BRGE (**Tabel VIII**), eficacitatea lor fiind superioară blocanţilor receptorilor histaminici H_2, având o rată a vindecării esofagitei (şi dispariţia/ ameliorarea simptomatologiei) care se apropie de 90% din cazuri. IPP s-au dovedit eficienţi şi în cazurile de esofagită "rezistentă" la tratament cu blocanţii receptorilor histaminici H_2 în doze mari. Mai mult, IPP sunt folosiţi cu succes şi în tratamentul manifestărilor extraesofagiene ale BRGE precum şi în cazurile de stenoză esofagiană peptică (în combinaţie cu procedeele de dilatare). Toleranţa clinică la IPP este excelentă.

Tabel VIII. Inhibitorii pompei de protoni (IPP)

IPP	**Doze**	
	Forme uşoare/medii	**Forme severe, test terapeutic sau manifestări extraesofagiene**
Omeprazol	20 -40mg/zi	40 mg x 2/zi
Lansoprazol	30 mg/zi	30 mg x 2/zi
Pantoprazol	20-40 mg/zi	40 mg x 2/zi
Rabeprazol	20-40 mg/zi	40 mg x 2/zi
Esomeprazol	40 mg/zi	40 mg x 2/zi

STRATEGIA TRATAMENTULUI MEDICAL

Tratamentul medical al BRGE trebuie să fie diferenţiat în funcţie de severitatea simptomatologiei clinice, gradul esofagitei şi raportul cost/eficienţă.

1. La bolnavii cu simptome rare (1-2 ori/săptămână) se recomandă modificarea stilului de viaţă şi administrarea de antiacide şi/sau prokinetice.

2. Bolnavii cu simptomatologie de reflux medie, fără examen endoscopic, sau cu esofagită grad A sau B (clasificarea Los Angeles), beneficiază (pe lângă modificarea stilului de viaţă, antiacide şi/sau prokinetice) fie de blocanţi histaminici H_2, fie de IPP în doză standard.

3. La bolnavii cu simptomatologie de reflux severă şi esofagită grad C sau D se recomandă de la început tratament cu IPP în doză dublă pentru o perioadă de 8 săptămâni.

4. IPP sunt medicamentele cele mai eficiente, dar au şi costul cel mai ridicat; totuşi, prin obţinerea rapidă a ameliorării simptomatologiei clinice, raportul cost/eficienţă se ameliorează în acelaşi timp.

Tratamentul "*în trepte"* cuprinde două strategii:

1) treapta în jos ("step-down") în care se folosesc de la început IPP în doză standard, timp de 6-8 săptămâni, în scopul obţinerii rapide a controlului simptomatologiei clinice şi vindecării esofagitei, cu reducerea ulterioară a

dozelor sau trecerea la alte medicamente (blocanţi histaminici H_2) dacă răspunsul terapeutic este favorabil;

2) treapta în sus (“step-up”) în care tratamentul se începe cu antiacide şi/sau prokinetice sau blocanţi histaminici H_2 şi se ajunge, dacă simptomatologia persistă, la IPP (**Fig. 2**). Strategia “step-down” pare cea mai potrivită şi este în momentul de faţă cea mai acceptată.

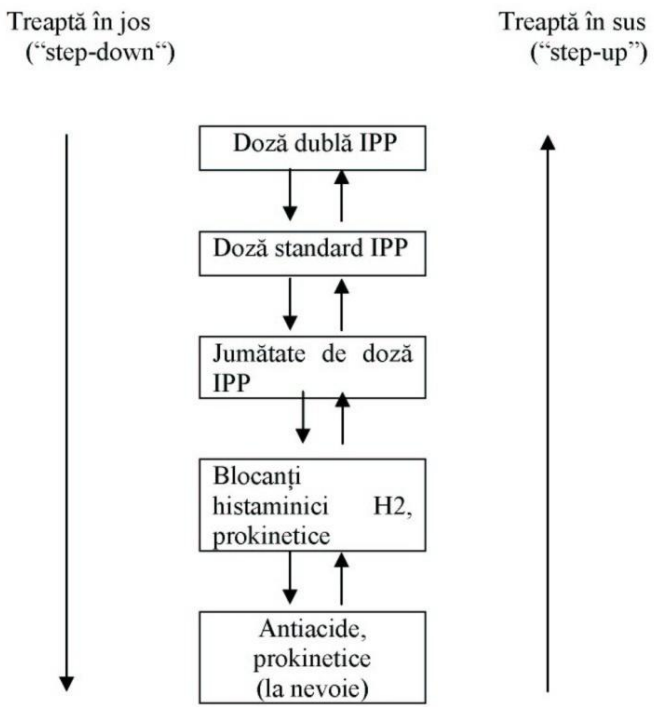


Fig. 2. Tratamentul “în trepte” al bolii de reflux

După perioada iniţială de atac cu IPP din “step-down”, strategia care de obicei se adoptă în practică este mai degrabă de tip “step-in”, cu menţinerea unui tratament continuu, de lungă durată şi cost mai ridicat decât cel iniţial. Alte studii sugerează că această strategie ar trebui înlocuită cu una “la cerere” (“on-demand”), în care tratamentul episoadelor intermitente de reflux cu IPP permite obţinerea unor rezultate similare tratamentului continuu cu preţul unui consum de IPP de 3 ori mai mic.

În situaţii speciale se poate adopta şi strategia “step-in” care presupune iniţierea cu doza dublă de IPP şi menţinerea acestei administrări.

Tratament chirurgical

Obiectivul tratamentului chirurgical este reconstituirea unei bariere antireflux.

Indicaţiile operatorii includ pacienţii care nu răspund la tratamentul medical corect urmat (pacienţi care au cea mai mică eficacitate şi a chirurgiei

antireflux), cei care din motive socio-economice sau din cauza efectelor adverse nu pot urma un tratament medical de întreţinere de lungă durată, tinerii cu simptomatologie severă; complicaţiile BRGE (stenoza, ulcerul, esofagul Barrett) reprezintă indicaţia majoră.

Tehnici. Fundoplicatura Nissen (cu valvă 360^0) şi cea Toupet (cu valvă de 180^0) sunt procedeele chirurgicale cele mai utilizate. Tehnica laparoscopică a devenit standardul de aur în tratamentul chirurgical al BRGE, respectând aceleaşi principii şi vizând aceleaşi obiective ca şi tehnica tradiţională.

Rezultate. Studiile multicentrice au dovedit eficacitatea deosebit de ridicată a tratamentului chirurgical în controlul simptomelor de reflux, reducerea expunerii acide a mucoasei esofagiene, normalizarea scorurilor de calitate a vieţii şi corectarea factorilor implicaţi în producerea BRGE la pacienţii care au avut răspuns la IPP. Cei care nu au răspuns la IPP au ameliorare nesemnificativă după intervenţie şi nu trebuie indicată chirurgia.

Complicaţii. Tratamentul chirurgical este însă grevat de o serie de complicaţii tardive: disfagia postoperatorie (obişnuit moderată şi tranzitorie, cedează în general după câteva săptămâni spontan sau după dilataţia endoscopică), sindromul "manşetei strânse" sau "gas bloat" (datorat unei valve prea strânse şi manifestat prin plenitudine postalimentară, imposibilitatea de a avea eructaţii şi vărsături) şi sindromul de denervare (secundar lezării nervilor vagi şi manifestat prin diaree).

Tratament endoscopic

"Explozia" de multiple şi distincte tehnici endoscopice (aplicarea de energie prin radiofrecvenţă, injectarea în zona SEI de substanţă cu efect de volum, gastroplicatura endoluminală etc.) destinate tratamentului BRGE este binevenită, însă actualmente rezultatele pe termen lung sunt necunoscute şi în consecinţă este dificil de anticipat ce vor aduce următorii ani în acest nou domeniu minim-invaziv al terapiei endoscopice în BRGE.

Lecturi recomandate

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3): 308-328.
2. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816.

ESOFAGUL BARRETT

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Iniţial, esofagul Barrett (EB) (sinonime: sindromul Barrett, "esofagul inferior căptuşit cu epiteliu columnar", endobrachiesofagul) era definit ca o condiţie în care porţiunea inferioară a esofagului este căptuşită cu epiteliu columnar de tip specializat. Ulterior, definiţia EB a fost restrânsă numai pentru cazurile la care epiteliul columnar este prezent pe o lungime de cel puţin 3 cm deasupra joncţiunii eso-gastrice. Mai recent s-a convenit că definiţia EB *ar trebui bazată mai degrabă pe criteriul histologic, anume prezenţa epiteliului intestinal specializat* (definit prin prezenţa celulelor caliciforme), decât pe lungimea epiteliului columnar deasupra joncţiunii eso-gastrice. S-a ajuns astfel să se definească două tipuri de EB:

1) *EB - segment lung*, corespunzând definiţiei clasice, în care metaplazia intestinală este prezentă la ≥ 3 cm deasupra joncţiunii eso-gastrice;

2) *EB - segment scurt*, definit ca prezenţa metaplaziei intestinale pe o lungime < 3 cm în esofagul terminal.

Epidemiologie

Prevalenţa EB este dificil de precizat având în vedere numeroasele cazuri asimptomatice şi diferenţele semnificative în definiţia bolii care au determinat rezultate heterogene, greu de interpretat. Studii efectuate pe loturi mari de persoane cărora li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară raportează o prevalenţă a EB variind între 0,3%–2%. La bolnavii cu simptomatologie de reflux gastroesofagian, prevalenţa EB variază între 4,5% - 19%.

EB este mai frecvent la bărbaţii albi şi la persoanele în vârstă, excepţional de rar fiind raportat şi la copii.

Etiologie. Patogeneză

În prezent există dovezi clare de ordin clinic, endoscopic şi terapeutic care demonstrează că EB este o afecţiune câştigată, secundară bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), în care epiteliul scuamos este înlocuit de cel columnar printr-un proces metaplazic.

Factorii de risc asociaţi cu EB sunt: sexul masculin, istoric de BRGE, hernie hiatală voluminoasă, presiunea SEI redusă, peristaltică esofagiană diminuată, fumat.

Morfopatologie

Macroscopic, mucoasa Barrett se recunoaşte prin diferenţa de culoare dintre mucoasa roşie metaplazică şi cea roz-albicioasă esofagiană.

Microscopic, se descriu trei tipuri de epiteliu columnar: 1. *epiteliu de tip specializat* cu aspect viliform în suprafaţă asemănător epiteliului intestinal, cu celule caliciforme (elementul cardinal pentru diagnostic), localizat în porţiunea cea mai cefalică, adiacentă epiteliului scuamos normal: adevăratul esofag Barrett; 2. *epiteliu de tip joncţional* asemănător celui de la nivelul cardiei, situat imediat distal de epiteliul specializat; 3. *epiteliu de tip fundic*, adiacent mucoasei gastrice conţine pe lângă glande mucoase şi un strat de celule principale şi parietale care pot secreta acid clorhidric.

Tablou clinic

EB este, prin el însuşi, asimptomatic; aproximativ 1/3 dintre bolnavi nu prezintă simptome, iar în restul cazurilor simptomatologia este asemănătoare BRGE (pirozis, regurgitaţii acide) şi a complicaţiilor sale.

Explorări diagnostice

1. Endoscopia digestivă superioară: endoscopic, după reperarea joncţiunii eso-gastrice, EB se recunoaşte după contrastul dintre mucoasa gri-rozată esofagiană şi cea roşie flacără (roz-somon) columnară, ultima depăşind în înălţime joncţiunea eso-gastrică pe o lungime de 2-3 cm (EB - segmentul scurt) sau peste 3 cm (EB - segmentul lung). Joncţiunea dintre cele două mucoase poate fi regulată, circulară, sau neregulată, franjurată, asimetrică, cu aspect de langhete.

2. Examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie prelevate endoscopic atestă prezenţa mucoasei de tip columnar şi este esenţial pentru diagnosticul displaziei;

3. Examenul radiologic baritat este sugestiv pentru diagnosticul de EB când evidenţiază un ulcer la nivelul esofagului distal sau o stenoză localizată în treimea medie a esofagului.

Diagnosticul pozitiv de EB se stabileşte endoscopic şi bioptic.

Diagnosticul diferenţial – uneori este dificil de diferenţiat endoscopic mucoasa de tip esofagian de cea de tip gastric în prezenţa unei hernii hiatale, iar segmentul scurt de EB trebuie diferenţiat de o deplasare cranială a joncţiunii eso-gastrice.

Complicaţii:

1. *ulcerul Barrett*;

2. *stenoza esofagiană*;

3. *hemoragia digestivă* – hematemeza şi melena – complică obişnuit un ulcer Barrett;

4. *adenocarcinomul* este cea mai gravă complicaţie a EB, cu o prevalenţă care variază între 1%-46% în diferitele serii publicate, cu o medie de aproximativ 10%. Bolnavii cu EB au un risc de 30-60 (chiar 125) ori mai mare de malignizare decât restul populaţiei, apreciindu-se că un caz din 125 de cazuri de EB dezvoltă neoplasm esofagian anual.

Secvenţa displazie-adenocarcinom. Displazia reprezintă o stare pre-malignă caracterizată prin anomalii citologice şi arhitecturale la nivelul mucoasei. Numeroase studii prezintă dovezi în favoarea concepţiei că adeno-carcinomul Barrett este mai degrabă rezultatul unei progresiuni de la epiteliul columnar benign la displazie şi în cele din urmă la cancer, decât o dezvoltare *de novo* a cancerului. Displazia, conform criteriilor histopatologice de diagnostic, poate varia de la o formă uşoară (tipul 1 sau de grad redus) la una severă (tipul 2 sau de grad înalt), ultima fiind considerată "carcinom *in situ*" (**Tabel I**).

Tabel I. Clasificarea displaziei asociate esofagului Barrett

• **Negativă**:	Absenţa displaziei
• **Nedefinită**:	Modificări epiteliale nedefinite
• **Pozitivă**:	
- *De grad redus*:	arhitectura glandulară nemodificată, nuclei măriţi şi hipercromatici
- *De grad înalt*:	modificări neoplazice celulare şi arhitecturale în interiorul epiteliului (remanierea arhitecturii glandulare, proliferări papilifere epiteliale, nuclei măriţi şi hipercromatici, raport nucleo-citoplasmatic inversat)

Tratament

1. ***Tratamentul medical*.** Scopul principal al tratamentului medical este reversibilitatea epiteliului metaplazic şi înlocuirea lui cu epiteliu scuamos. Tratamentul medical convenţional al BRGE nu a atins scopul propus, chiar dacă s-au folosit inhibitorii pompei de protoni (IPP) în doze mari. Totuşi, pentru ameliorarea simptomatologiei clinice şi suprimarea secreţiei gastrice acide, se recomandă omeprazol 40 mg/zi timp de 12 săptămâni.

2. ***Tratamentul chirurgical*** anti-reflux previne atât refluxul acid cât şi cel alcalin. Esofagectomia este indicată la pacienţii cu displazie de grad înalt sau adenocarcinom esofagian precoce.

3. ***Tratamentul endoscopic*** este folosit în ultimii ani cu rezultate încurajatoare şi este indicat în special la bolnavii cu risc chirurgical (patologie asociată gravă, stare generală alterată etc.). Metodele de ablaţie endoscopică a epiteliului Barrett includ (**Tabel II**) coagularea în plasmă de argon, crioterapie,

electrocoagularea multipolară, mucosectomia. O nouă metodă endoscopică, mai agresivă, este mucosectomia, indicată la bolnavii cu displazie de grad înalt care refuză sau prezintă contraindicaţii la tratament chirurgical.

Tabel II. Metode de ablaţie endoscopică a esofagului Barrett

Metoda	**Descriere**
Rezecţia mucozală endoscopică	Rezecţia mucoasei şi a ţesutului submucos cu ansa, după injectarea în submucoasă a unei soluţii saline. Metoda are avantajul obţinerii unei piese de rezecţie care permite evaluarea histologică precisă a gradului de displazie, invaziei şi marginilor.
Ablaţia prin radiofrecvenţă (RFA)	Cu ajutorul unui balon sau cateter special se aplică radiofrecvenţa focal în regiunea afectată. Nu permite obţinerea de biopsii pentru examen histologic. Are un profil de siguranţă bun.
Terapia fotodinamică	Energia este generată prin laser. Nu permite obţinerea de piese bioptice. Este asociată cu efecte adverse frecvente şi rate mari de stricturi esofagiene.
Coagulare cu plasma Argon	Gazul ionizat de Argon eliberează energie monopolară care distruge ţesutul ţintă. Are rezultate discutabile. Nu permite obţinerea de produs bioptic.
Crioterapia	Se aplică endoscopic nitrogen lichid cu efect distructiv prin îngheţare. Este o tehnologie nouă, aparent sigură. Nu există date pe termen lung.

Supravegherea endoscopică a EB. Scopul supravegherii endoscopice a EB este detectarea displaziei şi diagnosticul cancerului precoce, situaţii în care există toate şansele de vindecare prin tratament chirurgical (esofagectomie). Evident, este important a avea în vedere includerea în protocolul de supraveghere endoscopică numai a acelor bolnavi care nu prezintă contraindicaţii chirurgicale pentru esofagectomie (boli asociate, vârsta înaintată etc.).

Supravegherea implică examen endoscopic şi histopatologic al fragmentelor de biopsie. Protocolul de biopsiere propus de majoritatea autorilor include în cazul segmentului lung de EB prelevarea unei biopsii din fiecare cadran (4 biopsii), la fiecare 2 cm de esofag Barrett, iar în cazul EB - segment scurt, 2-4 biopsii la fiecare 1 cm de EB; unul dintre dezavantajele majore ale acestui protocol este prelevarea unui număr mare de biopsii, dificil de realizat în practica curentă.Următorul protocol de supraveghere endoscopică este acceptat în prezent (**Fig. 1**): 1) *în absenţa displaziei* : endoscopie + biopsie la 1-2 ani pentru EB - segment lung şi la 3 ani pentru EB - segment scurt; 2) *displazie de grad redus*: endoscopie + biopsie la 1 an sau la 6 luni; 3) *displazia de grad înalt*: repetarea endoscopiei + biopsiei la fiecare nivel de 1 cm după o lună de tratament cu doze mari de IPP şi interpretarea histopatologică de doi experţi; reconfirmarea displaziei severe şi/sau a unei arii de adenocarcinom va dicta atitudinea terapeutică (esofagectomia) după consultări multidisciplinare.

Prognostic

EB este prin definiţie o leziune preneoplazică, riscul global de adenocarcinom esofagian fiind de 30-60 de ori mai mare la pacienţii cu această afecţiune. La un pacient cu EB fără displazie riscul de progresie spre displazie cu grad înalt sau cancer este de aproximativ 1% pe an. Pacienţii cu displazie de grad redus au un risc de până la 3% mai mare faţă de cei fără displazie de a dezvolta cancer. Pacienţii cu EB cu displazie cu grad înalt, rămaşi netrataţi, au un risc de adenocarcinom de până la 80%, motiv pentru care se impune ablaţia.

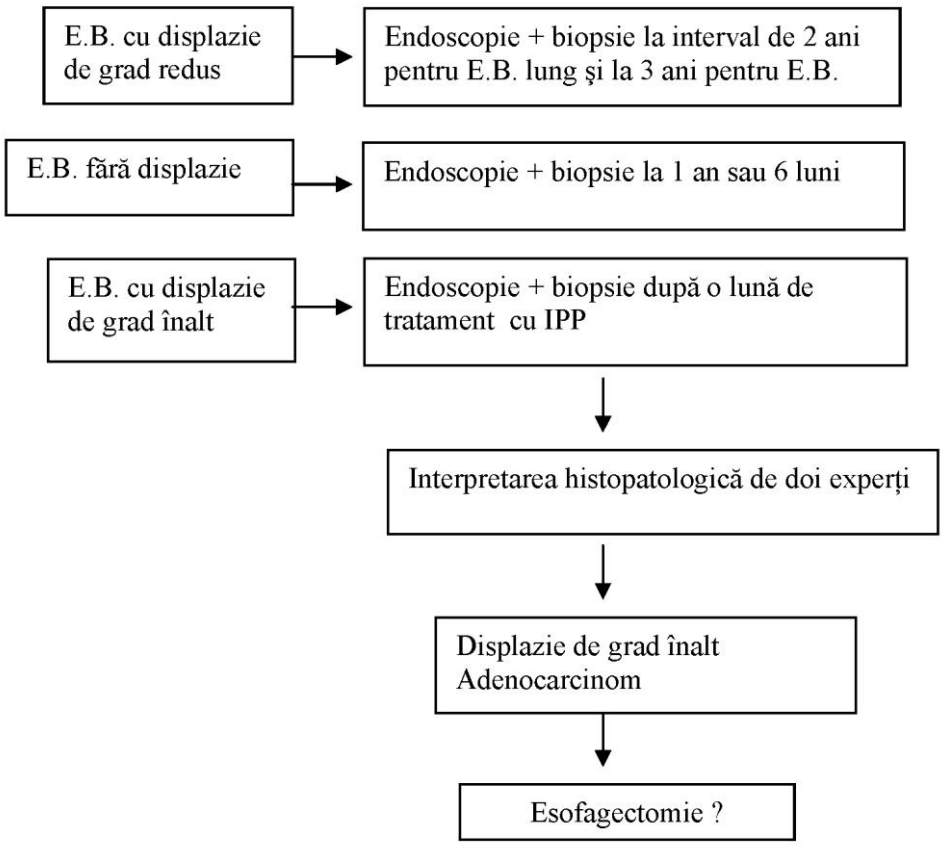

E.B. cu displazie de grad redus
Endoscopie + biopsie la interval de 2 ani pentru E.B. lung şi la 3 ani pentru E.B.
E.B. fără displazie
Endoscopie + biopsie la 1 an sau 6 luni
E.B. cu displazie de grad înalt
Endoscopie + biopsie după o lună de tratament cu IPP
Interpretarea histopatologică de doi experţi
Displazie de grad înalt
Adenocarcinom
Esofagectomie ?

Fig. 1. Ghid de supraveghere endoscopică a esofagului Barrett

Prevenţia apariţiei EB se adresează factorilor de risc pentru BRGE. Nu există date că IPP ar reduce riscul de EB Pentru cei diagnosticaţi cu EB se efectuează supravegherea endoscopică pentru a depista displazia.

Lecturi recomandate

1. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.

HERNIA HIATALĂ

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

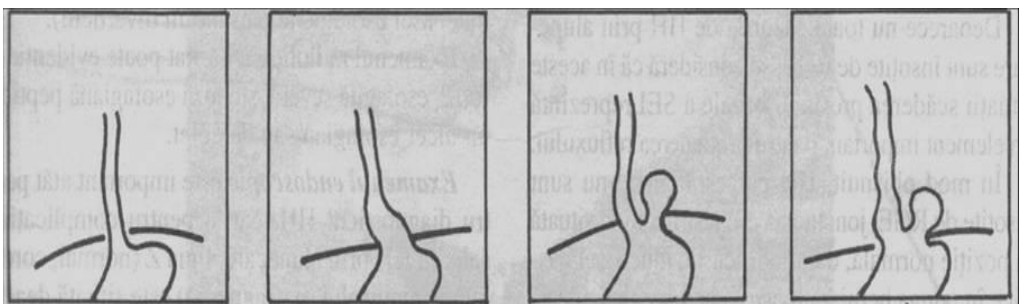
Cadru nosologic

Hernia hiatală (HH) este termenul dat protruziei anormale, intermitente sau permanente, a unei porţiuni din stomac prin hiatusul diafragmatic în torace. Anatomic, se deosebesc trei tipuri de HH (**Fig. 1**):

1) *tipul i – HH prin alunecare sau axială* – în care parte din stomac este angajată prin hiatusul diafragmatic în torace, astfel încât joncţiunea esogastrică este situată deasupra diafragmului;

2) *tipul ii – HH prin rostogolire, răsucire sau paraesofagiană* – când joncţiunea esogastrică este situată normal, dar marea tuberozitate gastrică rulează prin hiatus, lateral de esofag, în torace;

3) *tipul iii* – mixt – reprezintă o combinaţie între primele două tipuri. HH prin alunecare este tipul cel mai frecvent (85-90% din cazuri) şi se însoţeşte adesea de reflux gastroesofagian (RGE).



(a) (b) (c) (d)

Fig. 1. Clasificarea anatomică a herniei hiatale: (a) aspect normal; (b) hernie hiatală prin alunecare; (c) hernie hiatală prin rostogolire (paraesofagiană); (d) hernie hiatală mixtă

Epidemiologie

Incidenţa reală a HH în populaţia generală este dificil de determinat, deoarece în cele mai multe cazuri afecţiunea rămâne asimptomatică. HH este frecvent raportată în SUA şi Europa de Vest şi semnificativ mai rară în unele ţări din Africa şi Asia.

Etiopatogeneză

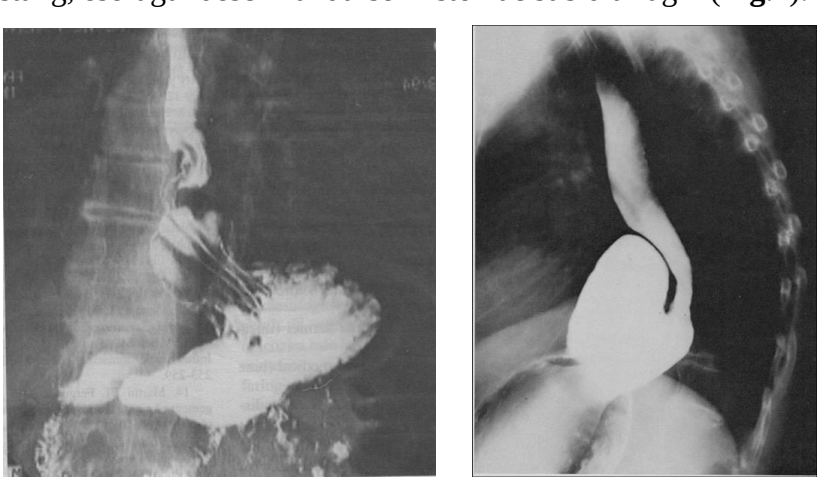
Dintre factorii favorizanţi ai HH, importanţă mai mare prezintă: un hiatus diafragmatic mai larg (defect congenital, traumatism diafragmatic); slăbirea sistemelor de fixare a segmentului esocardiotuberozitar (vârsta înaintată) şi creşterea presiunii intraabdominale, secundară sarcinii, obezităţii, tumorilor abdominale, ascitei şi constipaţiei, iar cum toate acestea sunt mai frecvente la femei, avem şi explicaţia incidenţei mai mari a HH la sexul feminin.

Tablou clinic

Un număr însemnat de HH rămân asimptomatice. Când apar simptomele, ele sunt legate de prezenţa RGE (pirozis, regurgitaţii acide) sau a complicaţiilor (anemie feriprivă, ulcer în sacul herniar etc.). *Examenul obiectiv* este în general normal.

Explorari paraclinice

Examenul radiologic baritat, efectuat cu bolnavul aşezat în poziţie Trendelenburg sau procubitus (poziţie oblic anterioară dreaptă), în timp ce se execută unele manevre care cresc presiunea intra-abdominală şi favorizează protruzia gastrică prin hiatusul diafragmatic (Valsalva, Muller, tuse, compresiunea abdomenului), evidenţiază HH prin alunecare ca o opacitate rotunjită sau ovalară supradiafragmatică, cu pliuri ale mucoasei de tip gastric, esofagul deschizându-se în vârful acestei pungi, iar HH paraesofagiană ca o imagine rotunjită, situată paramedian, deasupra părţii interne a hemidiafragmului stâng, esofagul deschizându-se în stomac sub diafragm (**Fig.2**).



(a) (b)

Fig. 2. Hernie hiatală – aspect radiologic: (a) hernie hiatală prin alunecare; (b) hernie hiatală prin rostogolire (paraesofagiană)

Examenul endoscopic este important atât pentru diagnosticul HH, cât şi pentru complicaţiile sale. În HH prin alunecare, linia Z (normal, corespunde hiatusului diafragmatic) este situată deasupra hiatusului diafragmatic (acesta traducându-se printr-o strâmtare extrinsecă a esofagului la acest nivel), între linia Z şi hiatus evidenţiindu-se mucoasă gastrică cu pliurile caracteristice.

Manometria esofagiană evidenţiază un dublu punct respirator inversat, iar ***pH-metria monitorizată*** atestă prezenţa RGE asociat, dar ambele metode nu reprezintă explorări de uz curent în diagnosticul HH.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv, sugerat de simptomele de reflux, este confirmat prin examen radiologic şi endoscopic.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:

1) ulcerul gastric şi duodenal: simptomatologia de tip ulceros, examenul radiologic şi endoscopic rezolvă diagnosticul;

2) litiaza biliară: diagnosticul este stabilit prin examen echografic;

3) angina pectorală: durerea coronariană apare după efort şi cedează în repaus, diagnosticul fiind stabilit prin investigaţii suplimentare (electrocardiogramă, coronarografie).

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia este îndelungată şi variabilă, cu posibilitatea apariţiei următoarelor complicaţii:

1) încarcerarea şi ştrangularea porţiunii de stomac herniate;

2) esofagita peptică şi stenoza esofagiană peptică reprezintă complicaţiile RGE şi apar în special la bolnavii cu HH prin alunecare;

3) hemoragia digestivă superioară sub formă de hematemeză şi melenă este secundară leziunilor erozive ale mucoasei pungii herniare sau ale mucoasei esofagiene, ulcerului esofagian sau de colet;

4) ulcerul esofagian şi ulcerul de colet, ultimul complicând HH voluminoase şi fixe;

5) pneumonia recurentă este urmarea aspiraţiei traheo-bronşice a conţinutului gastric (în special noaptea în somn);

6) cancerul pungii herniare este o complicaţie foarte rară.

Prognosticul HH este mai mult în funcţie de severitatea RGE şi a complicaţiilor sale decât de prezenţa herniei.

Tratament

Tratamentul este în funcţie de tipul, dimensiunea şi tabloul clinic al herniei hiatale.

Tratamentul medical are în vedere reducerea presiunii intra-abdominale (îndepărtarea corsetelor, interzicerea ridicării greutăţilor mari, evitarea aplecării înainte a trunchiului, combaterea constipaţiei) şi a greutăţii corporale la obezi.

Tratamentul chirurgical este indicat în următoarele situaţii:

1) încarcerarea şi ştrangularea herniei (intervenţie de urgenţă);

2) lipsa de răspuns la tratament medical (bine condus cel puţin 6 luni);

3) HH paraesofagiană mare şi fixă, care predispune la complicaţii majore;

4) ulcerul penetrant la nivelul pungii herniare care nu cedează la tratament medical;

5) prezenţa altor complicaţii (stenoză esofagiană, pneumonie recurentă, hemoragie digestivă superioară).

Intervenţia chirurgicală trebuie să aibă întotdeauna în vedere, pe lângă repararea herniei, crearea unui mecanim antireflux (fundoplicare). Tehnicile recente laparoscopice prezintă unele avantaje şi sunt preferate de mulţi chirurgi.

Lecturi recomandate:

1. Kohn GP, Price RR, Demeester SR *et al*. *Guidelines for the management of hiatal hernia*. Available at http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-management-of-hiatal-hernia/

ESOFAGITA EOZINOFILICĂ

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Cadru nosologic. Definiţie

Esofagita eozinofilică (EE) este o boală inflamatorie cronică mediată imun care determină simptome esofagiene (frecvent disfagie şi impactare de alimente) şi este asociată cu eozinofilie limitată la esofag (peste 15 eozinofile/câmp). Se descrie o formă de esofagită eozinofilică care răspunde la inhibitorii de pompă de protoni care nu este boală de reflux gastro-esofagian (BRGE), această afecţiune fiind cuprinsă în diagnosticul diferenţial.

Epidemiologie

Esofagita eozinofilică este o boală recent descrisă, fiind pentru prima dată recunoscută în 1978 de către Landres. Nu este o afecţiune rară, studiile populaţionale indicând o prevalenţă între 8.9 şi 57/100.000 loc. şi o incidenţă de 2,5-15,9/100.000 loc. Eozinofilia esofagiană se identifică la circa 5-7% dintre cei cărora li se efectuează o endoscopie pentru orice motiv şi la 12-15% dintre cei care se adresează pentru disfagie. S-a descris o creştere clară a prevalenţei EE în ultimele decade. Simptomele sunt mai frecvente primăvara şi toamna, probabil datorată concentraţiei mai mari de aeroalergeni.

Etiologie

EE este o boală multifactorială. Se consideră că atât o predispoziţie genetică, cât şi factori de mediu neidentificaţi ar fi implicaţi. Asocierea cu boala celiacă a fost descrisă.

Patogeneza este incomplet descrisă. Se presupune că expunerea la un alergen alimentar sau aeroalergen ar produce la persoane susceptibile genetic acumularea de eozinofile în mucoasa esofagiană, fenomene care implică răspuns citokinic mediat prin interleukinele 4,5 şi 13. Stimularea proinflamatorie poate duce la remodelare celulară, angiogeneză şi fibroză.

O situaţie particulară este reprezentată de refluxul acid prelungit care se poate asocia cu eozinofilie esofagiană şi disfagie. Se pare că injuria acidă lezează joncţiunile intercelulare permiţând expunerea mai mare la alergeni. Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni ameliorează eozinofilia esofagiană prin reducerea acidităţii dar şi prin efect antiinflamator. Se presupune că EE şi BRGE sunt corelate, mecanismele fiind incomplet elucidate.

Tablou clinic

Pacienţii cu EE au frecvent (aproximativ jumătate dintre adulţi şi 80% dintre copii) alte afecţiuni atopice: astm bronşic, rinite alergice, dermatite atopice. Afecţiunea este mai frecventă la barbaţi, cu vârste sub 50 ani. Simptomul esofagian principal este disfagia şi impactarea de alimente. Diagnosticul de EE se stabileşte uzual după ani de zile de impactări alimentare succesive. Alte simptome esofagiene sunt posibile (pirozis, durere retrosternală). Copii au simptomatologie diferită polimorfă: vărsături, dureri abdominale, oprirea creşterii.

Examenul fizic este nespecific. Semne ale unei afecţiuni atopice poate ajuta diagnosticul (polipi nazali, xeroză, lichenificarea pielii (dermatită atopică cronică), escoriaţii sau papule eritematoase (dermatită atopică subacută).

Explorări diagnostice

Nu există teste de laborator patognomonice pentru diagnosticul de EE.

Hemoleucograma poate indica eozinofilie (maxim 2x normalul) la jumătate dintre pacienţi.

IgE serice sunt uzual crescute.

Proteina C reactivă sau VSH crescute pot indica o altă afecţiune sistemică răspunzătoare de eozinofilie esofagiană.

Testele pentru hipersensibilitate (test prin scarificare identifică reacţiile tip I şi cele prin „patch" reacţiile tip IV de hipersensibilitate întârziată) pot identifica alergenii şi pot ghida tratamentul (dieta).

Explorări imagistice

Tranzitul baritat indicat pentru investigarea preliminară a unei disfagii poate evidenţia stenoze sau inele etajate pe toată lungimea esofagului sau în treimea inferioară. De asemenea, exclude alte cauze structurale răspunzătoare pentru simptome.

Endoscopia digestivă superioară cu biopsii seriate este investigaţia de bază pentru diagnosticul EE. Un aspect endoscopic normal este însă posibil într-un sfert din cazurile de EE. Aspectele înalt sugestive pentru EE sunt: inele circulare (uneori cu aspect de traheizare a esofagului), brazde longitudinale, vascularizaţie ştearsă, pete albicioase care sunt expresia abceselor eozinofilice, fragilitatea mucoasei cu aspect de hârtie creponată, sângerare facilă la trecerea endoscopului şi stricturi constituite care nu pot fi depăşite cu endoscopul. Se recomandă 6 biopsii esofagiene prelevate din toate segmentele esofagiene (minim 2 din esofagul proximal şi distal) şi o biopsie gastrică şi duodenală (pentru excluderea unei gastroenterite eozinofilice).

Morfopatologie. Elementul definitoriu pentru EE este prezenţa eozinofiliei esofagiene cu mai mult de 15 E/câmp cu 400x magnificaţie; se pot identifica microabcese eozinofilice, degranularea eozinofilelor, strat superficial de

eozinofile. Alte elemente minore care pot contribui la diagnostic sunt hiperplazia marcată a celulelor bazale, alungirea papilelor laminei propria, creşterea limfocitelor intraepiteliale, inflamaţie cronică sau fibroză în lamina proprie.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe suspiciunea clinică, aspectul endoscopic şi examenul morfopatologic care indică eozinofilie peste 15/câmp 400 x magnificaţie. În general, se recomandă ca biopsiile să se efectueze după tratament cu IPP pentru a exclude eozinofilia esofagiană strict determinată de BRGE.

Diagnosticul diferenţial cuprinde cauzele eozinofiliei esofagiene secundare: boala de reflux gastroesofagian, gastroenterita eozinofilică, boala Crohn, esofagite infecţioase (Candida albicans, parazitare, fungice, virale), sclerodermа sau injurii caustice.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

EE este o boală cronică caracterizată prin pusee de activitate şi remisiune. În absenţa tratamentului, evoluţia este punctată de disfagie şi impactări alimentare frecvente, apariţia stenozelor, BRGE secundă remodelării structurale a esofagului, infecţii fungice sau virale. S-a descris rar apariţia perforaţiei spontane a esofagului (sindrom Boerhaave). Nu s-a descris un risc deosebit pentu malignitate şi nu s-a identificat mortalitate legată direct de EE.

În cazul pacientului tratat episoadele de impactări alimentare şi disfagia se ameliorează; de asemenea, eozinofilia esofagiană se diminuează. Întreruperea terapiei se asociază cu reapariţia simptomatologiei.

Tratament

Nu există tratament curativ sau specific recomandat în EE. Abordarea terapeutică se face în funcţie de simptomatologie şi aspectul endoscopic, secvenţial şi prin tatonare. Nu există recomandări bazate pe dovezi ştiinţifice clare. Scopul terapiei este încă în dezbatere. În mod cert îşi propune ameliorarea simptomatologiei, dar tendinţele actuale încearcă să impună ameliorarea histologică drept ţintă terapeutică care ar avea şansa să prevină remanierile structurale.

Dieta. EE fiind o afecţiune cu mare probabilitate corelată cu un alergen se recomandă, mai ales la copii, dieta de excludere. Se poate aborda dieta elementară, dieta de excludere a celor 6 tipuri de alimente cu potenţial alergogen maxim (soia, alune, peşte şi fructe de mare, grâu, lactate şi ouă) sau testarea prin „prick” sau „patch” şi excluderea alimentelor la care pacientul se dovedeşte alergic.

Opţiunile terapeutice farmacologice

Corticosteroizii topici înghiţiţi reprezintă o terapie bine stabilită, bazată pe câteva studii randomizate. Nu există preparate pentru administrare esofagiană. Se recomandă preparatele de steroizi formulate ca aerosoli pentru astmul bronşic. Preparatele utilizate sunt fluticasone 880 ug/zi sau budesonid 1-2 mg/zi timp de 2-4 săptămâni, urmate apoi de o perioadă de menţinere. Îmbunătăţirea histologică se obţine în peste 90% din cazuri, iar cea simptomatică în 65-75% dintre pacienţi. La o treime din pacienţi poate apărea candidoza esofagiană frecvent asimptomatică.

Corticoizii cu administrare sistemică sunt utilizaţi rar în EE refractară în doze de până la 60 mg/zi (sau 1 mg/kgcorp/zi) cu administrare în 2 doze timp de 4 săptămâni urmată de scăderea dozelor progresivă în alte 4 săptămâni. Alternativ se poate administra budesonid po 1 mg x 2/zi 15 zile cu scădere ulterioară a dozelor. Efectele adverse ale corticoterapiei sistemice (reacţii tip Cushing, cataractă, hiperglicemie etc.) restricţionează această opţiune terapeutică.

EE este o boală cronică care în absenţa tratamentului are tendinţa la recurenţe şi evoluţie spre modificări structurale şi logic ar fi să se administreze *tratament de menţinere.* La acest moment nu există suficiente date pentru a recomanda universal terapia de menţinere. Următorii ani probabil că vor aduce noi elemente.

Montelukast (antagonist de leukotriene) în doze mari de până la 100 mg ca atac urmată de întreţinere cu 20-40 mg/zi a determinat în studii restrânse rezultate încurajatoare.

Inhibitorii de pompă de protoni se administrază iniţial la majoritatea pacienţilor având efecte atât la pacienţii cu BRGE cu eozinofilie secundară cât şi la o parte dintre pacienţii cu EE. Doza de omeprazol unică dimineaţa (40 mg) este recomandată.

Mepolizumab (anticorpi anti-IL-5) sau infliximab-ul a fost propuse ca alternative.

Tratamentul endoscopic este indicat în stricturile fibroase cu lumen esofagian mai mic de 10 mm. Se recomandă dilatarea secvenţială, treptată, cu balonaş sau mai indicat cu bujii, utilizându-se maxim 3 diametre în aceeaşi şedinţă de dilatare. EE reprezintă o entitate în care riscul de perforaţie asociat dilatării endoscopice este mai mare decât uzual şi se recomandă precauţie. După dilatare pacientul este urmărit, iar în caz de durere neobişnuită trebuie investigat atent pentru excluderea perforaţiei. Deşi dilatarea endoscopică ameliorează disfagia, aceasta nu are niciun efect asupra inflamaţiei, tratamentul medical asociat fiind necesar.

Strategia terapeutică trebuie individualizată în funcţie de simptomatologie şi aspect endoscopic. Dacă pacientul prezintă pirozis se administrează

tratament de probă cu IPP. Dacă pacientul prezintă disfagie dar fără stricturi demonstrate endoscopic se administrează corticoizi topici sau, în caz de lipsă de răspuns, corticoizi sistemici. Dacă endoscopia evidenţiază inflamaţie, aspecte de exudate sau abcese eozinofilice se optează pentru corticoid; în caz de stricturi se recomandă dilatarea endoscopică progresivă cu precauţii speciale deoarece în cazul EE riscul de perforaţie este mai mare.

Lecturi recomandate

1. Ghidul european: Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines oneosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(3): 335-358.

DIVERTICULII ESOFAGIENI

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Diverticulul esofagian reprezintă o dilataţie circumscrisă, sacciformă care interesează toate straturile anatomice ale esofagului (diverticul "adevărat") sau numai mucoasa şi submucoasa (diverticul "fals" sau pseudodiverticul). În funcţie de momentul constituirii lor, diverticulii pot fi *congenitali şi câştigaţi,* iar după nivelul la care se dezvoltă, se deosebesc trei tipuri de diverticuli: "*faringo-esofagieni"* – în esofagul cervical; "*parabronşici"* – în esofagul mijlociu şi "*epifrenici"* – în esofagul inferior. După modul în care acţionează forţa necesară dezvoltării lor, se deosebesc diverticuli *de tracţiune* (aplicarea forţei se face din afara peretelui esofagian), *de pulsiune* (aplicarea forţei se face dinăuntrul lumenului esofagian) şi *micşti,* de tracţiune-pulsiune.

Epidemiologie

Diverticulii esofagieni sunt prezenţi la aproximativ 5% dintre persoanele în vârstă examinate radiologic. Se întâlnesc mai frecvent la vârsta adultă (40-50 ani), ceea ce ar reprezenta un argument împotriva originii lor congenitale.

Etiopatogeneză

Diverticulii faringo-esofagieni şi cei epifrenici sunt diverticuli de pulsiune, formaţi ca urmare a creşterii anormale a presiunii intraluminale; diverticulii parabronşici sunt rezultatul unui proces inflamator care interesează ţesuturile periesofagiene (diverticuli de tracţiune). Un diverticul de importanţă clinică mai deosebită este *diverticulul Zenker*, situat pe faţa posterioară a joncţiunii faringo-esofagiene şi este consecinţa unei creşteri de presiune în timpul faringian al deglutiţiei (urmare a incoordonării între contracţia muşchiului faringian şi relaxarea sfincterului esofagian superior) combinată cu o diminuare a rezistenţei musculaturii peretelui posterior faringian.

Tablou clinic

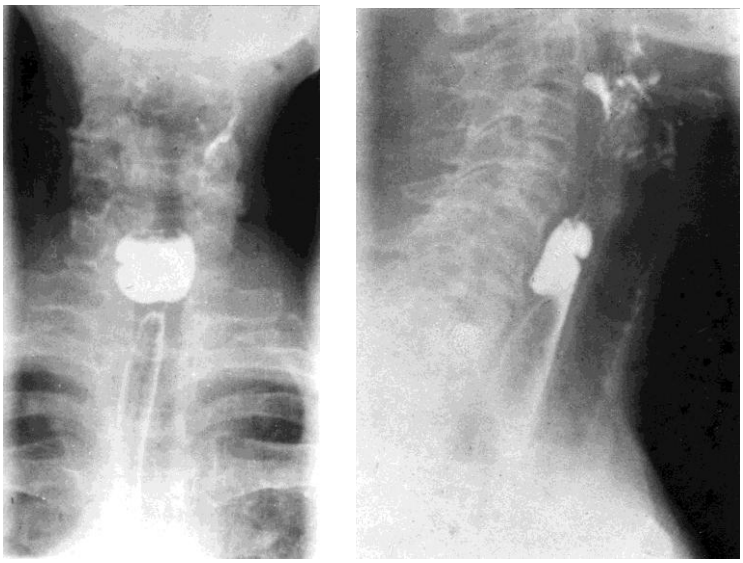
În marea majoritate a cazurilor, diverticulii esofagieni sunt mici şi nu produc simptome. În diverticulul Zenker alimentele înghiţite se adună în punga diverticulară care, mărindu-şi volumul, compresează esofagul şi produce disfagie. Alt simptom constă în regurgitarea alimentelor stagnate în punga diverticulară; în unele cazuri apar accese nocturne de tuse ca urmare a inhalării

bronşice a conţinutului diverticular, voce bitonală (compresiunea recurentului) şi hipersalivaţie.

Diagnosticul este stabilit radiologic (**Fig. 1**): imagine sacciformă care depăşeşte în afară lumenul esofagian de care este legat printr-un colet mai larg sau mai îngust. Endoscopia digestivă superioară furnizează date asupra aspectului mucoasei diverticulare.

Forme anatomo-clinice particulare

Pseudodiverticuloza esofagiană se caracterizează prin prezenţa a numeroşi diverticuli mici, formaţi din mucoasă şi situaţi în special în jumătatea superioară a esofagului. Se formează din dilataţiile chistice ale glandelor anexe situate în submucoasă, dar cauzele acestor dilataţii rămân încă neelucidate (esofagita peptică?, tulburările de motilitate esofagiană?). Afecţiunea este rară; clinic, simptomul cardinal este disfagia (în special pentru alimentele solide) iar diagnosticul este stabilit prin examen radiologic baritat care evidenţiază numeroşi diverticuli mici distribuiţi segmentar sau difuz.



(a) (b)

Fig. 1. Diverticuli esofagieni – aspect radiologic:
diverticul Zenker (a) – faţă; (b) – profil

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia este îndelungată, cu posibilitatea apariţiei a numeroase *complicaţii*: 1) infecţia, perforaţia şi ulceraţia pungii diverticulare; 2) fistulele (esobronşice); 3) hemoragia digestivă superioară (rarisimă); 4) dezvoltarea unui neoplasm în punga diverticulară (excepţional).

Prognosticul este bun în absenţa complicaţiilor.

Tratamentul este chirurgical şi indicat numai la bolnavii simptomatici sau în prezenţa complicaţiilor. Pentru diverticulul Zenker tehnicile chirurgicale includ miotomia crico-faringiană şi diverticulectomia cu sau fără miotomie. La bolnavii cu risc chirurgical major, s-au încercat diferite tehnici endoscopice, diverticulectomia făcându-se prin electrocoagulare, diatermie sau laser.

Diverticulii esofagieni mijlocii nu necesită, în general, nici o formă de tratament; pentru diverticulii epifrenici, tratamentul chirurgical va fi dictat de amploarea manifestărilor clinice.

Lecturi recomandate

1. Herbella FA, Patti MG. Modern pathophysiology and treatment of esophageal diverticula. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jan. 397(1): 29-35. [Medline].

TUMORILE ESOFAGIENE MALIGNE

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Cadru nosologic

Cancerul esofagian este una dintre bolile neoplazice cu prognosticul cel mai sumbru, datorat atât descoperirii în stadii tardive, cât şi malignităţii sale deosebite care duce rapid la exitus. Dacă până în anii ’70 carcinomul scuamos reprezenta 95% din cancerele esofagului, în prezent jumătate din cazuri sunt adenocarcinoame, rata de creştere a incidenţei acestora din urmă fiind de-a dreptul alarmantă şi mai ridicată decât a oricărui alt tip de cancer.

Cancerul esofagian reprezintă 5-7% din cancerele digestive. În Europa şi SUA, cancerul esofagian este mult mai frecvent la bărbaţi decât la femei (raport 5/1 – 20/1) în contrast cu o repartiţie aproximativ egală la ambele sexe în China şi Iran. Incidenţa maximă a bolii este după vârsta de 50 de ani, boala predominând în mediul rural şi în rândul categoriilor sociale mai defavorizate, probabil din cauza dietei sărace în proteine, a consumului crescut de alcool şi a răspândirii la acestea a fumatului.

CARCINOMUL SCUAMOS

Epidemiologie

Incidenţa cancerului esofagian diferă mult de la o ţară la alta (1-3/ 100.000 loc. la 50-200/100.000 loc.), maximă în unele regiuni din China, Iran, Africa de Sud (Transkey) şi minimă în Nigeria (în primele regiuni, incidenţa este de peste 100 de ori mai mare decât în ultima ţară). În Europa există, de asemenea, variaţii mari; astfel, în Franţa (Normandia şi Bretagne) cancerul esofagian este de cinci ori mai frecvent decât în Anglia, incidenţa cea mai mare din Europa fiind în regiunea franceză Calvados. În SUA, prevalenţa cancerului esofagian este redusă (3-4/100.000 loc.), deşi în ultimul sfert de veac incidenţa adenocarcinomului a crescut îngrijorător. Prevalenţă redusă este şi în Japonia.

România se numără printre ţările cu prevalenţă redusă (3,3/100.000 loc.), însă cu diferenţe semnificative între regiuni (Transilvania are prevalenţa cea mai ridicată).

Etiologie. Patogeneză

Cauza cancerului esofagian nu este cunoscută. Variaţiile enorme în prevalenţă, mai mari decât cele observate în oricare alt tip de cancer, sugerează rolul important al factorilor etiologici exogeni (**Tabel I**). Fumatul şi alcoolul reprezintă factori importanţi de risc pentru cancerul esofagian. În Europa occi-

dentală şi America de Nord peste 90% din cazurile de carcinom scuamos esofagian sunt imputabile consumului de alcool şi tutun. Factorul carcinogen ar fi reprezentat de nitrosaminele care rezultă din produsul de combustie al tutunului. Alcoolul reprezintă un factor etiologic important în ţările vestice. Asocierea alcoolului cu tutunul are efect multiplicativ; riscul dezvoltării unui cancer esofagian pentru o persoană care consumă peste 1 litru de vin şi fumează peste 20 ţigări pe zi este de aproximativ 45 de ori mai mare decât în populaţia generală.

Tabel I. Factori epidemiologici şi etiopatogenetici în carcinomul scuamos esofagian

Distribuţia geografică:	- prevalenţă crescută (50-200/100.000 loc) în unele regiuni din China, Iran, Africa de Sud,Turkmenistan - prevalenţă redusă (3-7/100.000 loc) în SUA, Japonia şi Europa
Sexul:	- mai frecvent la bărbaţi
Vârsta:	- mai frecvent după 50 de ani
Rasa:	- mai frecvent la negri (în SUA)
Alcoolul şi fumatul:	- factorii etiologici majori pentru carcinomul scuamos esofagian în SUA şi Europa
Factorii locali:	- acalazia cardiei - stenoza postcaustică - sindromul Plummer-Vinson - cancerul căilor aero-digestive superioare - diverticulii esofagieni (?) - iradierea pentru cancere de vecinătate (?)
Factorii dietetici:	- carenţa de proteine şi vitamine - alimentele contaminate cu aflatoxine - rolul protector al fructelor şi legumelor
Factorii ereditari:	- tyloza
Factorii socio-economici:	- risc crescut la categoriile sociale defavorizate
Factorii de mediu:	- scăderea concentraţiei de molibden, zinc şi cupru din sol
Factorii de risc profesional:	- muncitorii din industria chimică şi minerit
Alţi factori:	- boala celiacă - virusul papilomatos uman (?)

Morfopatologie

Macroscopic se descriu patru tipuri de carcinom scuamos esofagian: *vegetant* (polipoid), cu suprafaţă neregulată, proemină în lumenul esofagian; *ulcerativ*; *infiltrativ* şi *mixt* (ulcero-vegetant). *Microscopic*, este un carcinom epidermoid (epiteliom malpighian spinocelular). Extensia tumorii se face prin invazie locală, pe cale limfatică (cel mai adesea) şi, mai rar, hematogenă; metastazele la distanţă pot apărea în orice teritoriu, dar sunt mai frecvente în plămân şi ficat.

Tablou clinic

În stadiile iniţiale, cancerul esofagian este asimptomatic. În cancerul avansat, simptomul cel mai important este *disfagia*; la început intermitentă, declanşată de ingestia alimentelor solide, este apoi, pe măsura dezvoltării tumorii, continuă şi progresivă inclusiv la alimentele semisolide şi în final şi pentru cele lichide, împiedicând chiar şi deglutiţia salivei. La apariţia disfagiei, tumora a ocupat deja peste jumătate din circumferinţa esofagului şi, din nefericire, este deja nerezecabilă. În fazele avansate, disfagia este însoţită de regurgitaţii, halenă fetidă, sughiţ, eructaţii şi hipersialoree.

Durerea retrosternală, prezentă în stadiul incipient la mai puţin de 1/3 dintre bolnavi, devine mai frecventă odată cu extinderea şi metastazarea tumorii; nu cedează decât la opiacee.

Scăderea în greutate. Datorită disfagiei bolnavul nu se mai poate alimenta, pierde mult în greutate, ajungând în cele din urmă la caşexie.

Si*mptomele datorate complicaţiilor* – tuse, dispnee, voce răguşită, febră etc. – sunt prezente din momentul când tumora a depăşit straturile esofagului, invadând structurile vecine.

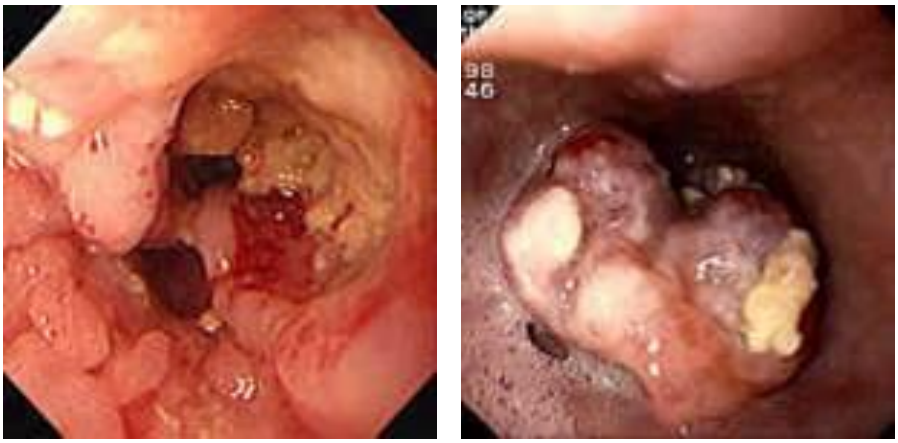
Examenul obiectiv în stadiile incipiente este normal; mai târziu se constată semnele metastazelor (ganglionare, pulmonare, hepatice etc.).

Explorări diagnostice

Esofagoscopia cu biopsie ţintită şi citologie abrazivă dirijată reprezintă principala metodă de diagnostic, fiind indicată în toate cazurile la care există suspiciune de cancer esofagian. Aspectele endoscopice sunt în funcţie de tipul morfologic şi stadiul cancerului: a) leziune vegetantă conopidiformă, dură şi sângerând cu uşurinţă, care obstruează în mare parte lumenul esofagian; b) leziune ulcero-vegetantă, cu ulceraţii de dimensiuni variabile acoperite de ţesut necrotic pe fondul unei tumori polipoide; c) stenoză asimetrică, cu margini mamelonate, în forma infiltrativă (**Fig. 1**).

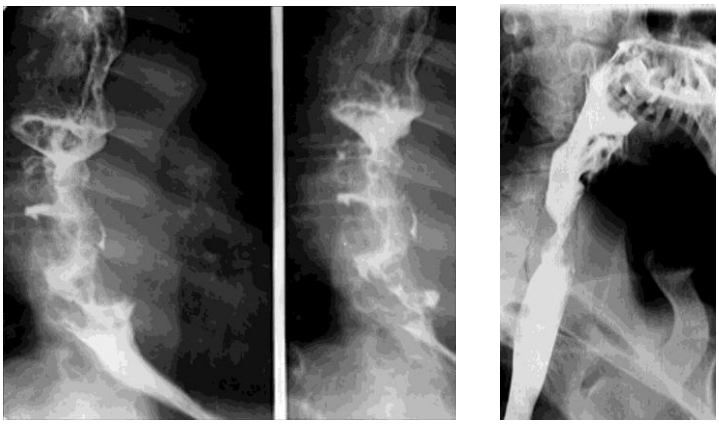
Examenul radiologic baritat evidenţiază imagini care reproduc formele morfologice de cancer esofagian: a) imagine lacunară neregulată în forma vegetantă; b) stenoză neregulată, excentrică, în forma infiltrativă; c) nişă de aspect malign în forma ulcerată (**Fig. 2**).

Ecoendoscopia şi computer tomografia (CT) sunt explorări esenţiale pentru stadializarea cancerului, prima precizând gradul de invazie a peretelui esofagian, iar a doua stabilind extensia extraesofagiană a tumorii.



(a) (b)

Fig. 1.



(a) (b)

Fig. 2. Cancer esofagian – aspect radiologic:
(a) vegetant; (b) infiltrativ

Diagnosticul

Diagnosticul pozitiv, sugerat de disfagia progresivă, în special la un bărbat în vârstă, este stabilit prin esofagoscopie (cu citologie şi biopsii ţintite) şi examen radiologic baritat.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte cauze de disfagie: 1) stenoza esofagiană benignă (diferenţierea se poate face prin examen radiologic şi esofagoscopie cu biopsie); 2) acalazia cardiei (disfagia apare atât la alimentele solide cât şi la cele lichide; radiologic, există o îngustare simetrică a porţiunii inferioare a esofagului, absenţa undelor peristaltice şi dilatarea esofagului toracic); 3) tumorile benigne esofagiene (examenul radiologic evidenţiază un defect de umplere bine circumscris); 4) cancerul gastric localizat la nivelul fornixului; (diagnosticul este stabilit endoscopic); 5) compresiunea extrinsecă a esofagului prin tumori mediastinale (diagnosticul este precizat radiologic).

Stadializare

Pentru stadializarea tumorii se analizează următorii parametri: 1) gradul de invazie al tumorii în peretele esofagian (T); 2) prezenţa sau absenţa invaziei ganglionare (N); 3) prezenţa sau absenţa metastazelor la distanţă (M).

Gradul de invazie al tumorii în peretele esofagian este corect precizat prin ecoendoscopie, metodă cu acurateţe ridicată şi pentru depistarea metastazelor ganglionare locale. Tomografia computerizată este o metodă deosebit de performantă pentru detectarea adenopatiilor şi metastazelor la distanţă (toracice, abdominale etc.). La o parte dintre bolnavi, pentru stadializarea cancerului esofagian sunt necesare şi alte investigaţii (echografie abdominală, scintigrafie osoasă, bronhoscopie, rezonanţă magnetică, laparoscopie).

CANCERUL ESOFAGIAN PRECOCE

Diagnosticul de cancer esofagian precoce se pune rar în Europa şi ceva mai frecvent în Japonia; din păcate, diagnosticul este stabilit la vasta majoritate a bolnavilor într-un stadiu avansat al afecţiunii. Motivele întârzierii diagnosticului sunt multiple, dar două dintre ele merită avute în vedere: 1) cancerul precoce este obişnuit asimptomatic; 2) creşterea cancerului esofagian este mult mai rapidă decât a altor cancere gastrointestinale (timpul de dublare al cancerului esofagian incipient este de 6,7 luni, al cancerului gastric de 25-77 luni şi al cancerului de colon de 51,7 luni). Pentru depistarea afecţiunii în stadiul precoce este nevoie ca ea să fie "căutată" la subiecţii cu risc; toate eforturile făcute în acest sens sunt răsplătite dacă avem în vedere prognosticul şi rezultatelele excelente ale tratamentului (supravieţuirea la 5 ani este de peste 85%). Modificările descrise în displazia de grad înalt (vezi cap. "Esofagul Barrett"), cu conservarea membranei bazale, caracterizează cancerul esofagian "în situ", stadiu în care metastazele ganglionare şi la distanţă sunt absente. Invadarea laminei propia până sau/şi în muscularis mucosae caracterizează cancerul mucosal, considerat "cancer precoce", situaţie în care metastazele ganglionare sunt prezente în 3-14% din cazuri; pentru cancerul limitat la mucoasă sau mucoasă şi submucoasă, indiferent de prezenţa metastazelor ganglionare, se foloseşte şi termenul de "carcinom scuamos superficial".

Esofagoscopia cu biopsie ţintită şi citologie dirijată reprezintă investigaţia cea mai importantă pentru diagnosticul cancerului esofagian precoce. Prin analogie cu cancerul gastric precoce, Societatea Japoneză de Boli Esofagiene a propus o clasificare a cancerului esofagian precoce (**Tabel II**), astăzi acceptată aproape unanim. Aspectul endoscopic cel mai frecvent întâlnit este cel al unei eroziuni mucoase, cu contur neregulat, înconjurată de mucoasă normală. Acurateţea diagnostică a esofagoscopiei creşte dacă se folosesc coloranţi vitali (în special soluţie Lugol), care nu colorează zonele afectate de procesul neoplazic, permiţând în felul acesta prelevarea de biopsii cu mai mare precizie.

Tabel II. Clasificarea endoscopică a cancerului esofagian precoce
(după Societatea Japoneză de Boli Esofagiene)

Tipul I – polipoid:	formaţiune protruzivă (0,5-1 cm din planul mucoasei), cu bază largă de implantare, acoperită de mucoasă normală.
Tipul II – superficial, cu trei subtipuri:	
• II a – *supradenivelat*:	discretă supradenivelare a mucoasei pe o arie de 1-2 cm, ce depăşeşte planul mucoasei cu 1-2 mm, mai decolorată decât restul mucoasei.
• II b – *plat*:	pată cu contur neregulat, de 1-2 cm, la aproximativ acelaşi nivel cu mucoasa înconjurătoare şi cu modificări de culoare (mai roşie sau mai albicioasă).
• II c – *subdenivelat (eroziv)*:	eroziune, acoperită de exudat de culoare alb-cenuşie.
***Tipul III – ulcerat*:**	ulceraţie cu margini neregulate

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia este rapidă prin metastazare ganglionară regională şi la distanţă (pulmon, ficat, os, stomac, rinichi etc.) cu apariţia a numeroase *complicaţii*: fistulă eso-traheală, eso-bronşică, eso-pleurală, fistulizarea tumorii în aortă, paralizia nervului recurent, obstrucţia venei cave superioare, pneumonia de aspiraţie, perforaţia esofagului cu mediastinită secundară, hemoragia digestivă superioară cu anemie secundară, infecţii diverse şi caşexie. *Prognosticul* este extrem de sumbru, aproximativ 75% dintre bolnavii cu cancer avansat decedează în primul an de la stabilirea diagnosticului. În contrast, prognosticul cancerului esofagian precoce este excelent, supravieţuirea la 5 ani depăşind 85% din cazuri.

Tratament

Tratamentul curativ

1. *Tratamentul curativ chirurgical implică* esofagectomie extinsă cu limfadenectomie şi restabilirea continuităţii (esofagoplastie) cu stomac sau

colon. Criteriile admise pentru rezecabilitate în cazul carcinomului scuamos esofagian sunt următoarele: 1) tumora nu se extinde în afara peretelui esofagian; 2) absenţa metastazelor ganglionare; 3) VEMS mai mare de 1,5 l; 4) vârsta bolnavului sub 75 ani.

2. *Radioterapia şi chimioterapia*. Deşi carcinomul celular scuamos esofagian este radiosensibil, rezultatele radioterapiei ca metodă unică folosită în scop curativ sunt total nesatisfăcătoare. Chimioradioterapia cu intenţie curativă se poate încerca în două situaţii: 1) bolnavi cu tumoră rezecabilă chirurgical dar inoperabilă din cauza unei alte boli asociate (ciroză hepatică, infarct miocardic recent etc); 2) bolnavi cu tumoră nerezecabilă dar fără metastaze. Rezultatele chimioradioterapiei sunt apropiate celor obţinute prin intervenţie chirurgicală (esofagectomie) şi net superioare radioterapiei unice, cu condiţia ca chimioterapia (5-fluoro-uracil+cisplatin) să fie administrată concomitent cu radioterapia şi în doze suficiente.

Tratamentul endoscopic curativ este posibil numai în cancerul in situ şi mucosal. Mucosectomia endoscopică constă în rezecţia cancerului mucosal plat şi polipoid prin excizie longitudinală prin submucoasă. Tehnica este relativ simplă, cu morbiditate redusă, şi are marele avantaj al recuperării întregului fragment rezecat pentru examenul histopatologic, acesta din urmă indicând nivelul invaziei tumorale şi dacă rezecţia tumorii a fost completă în suprafaţă şi în adâncime. Mucosectomia endoscopică este indicată numai la bolnavii cu cancer superficial, rezultatele fiind bune, identice celor obţinute prin tratament chirurgical, rata de supravieţuire la 5 ani variind între 85%-95%. Mucosectomia endoscopică se însoţeşte în 6-12% din cazuri de complicaţii: imediate (hemoragie, emfizem mediastinal) şi tardive (stenoză esofagiană).

***Tratamentul paliativ*.** Din nefericire, vasta majoritate a bolnavilor cu carcinom celular scuamos esofagian se prezintă la medic cu afecţiunea într-un stadiu atât de avansat încât metodele de tratament nu pot fi decât paliative. Există o varietate de tehnici terapeutice paliative (**Tabel III**), toate urmărind aceleaşi scopuri: ameliorarea disfagiei; asigurarea unui aport nutriţional adecvat; prelungirea supravieţuirii.

ADENOCARCINOMUL

Adenocarcinomul esofagian este o tumoră care se dezvoltă în imensa majoritate a cazurilor ca o complicaţie a esofagului Barrett. Studii epidemiologice recente demonstrează clar creşterea impresionantă a prevalenţei adenocarcinomului esofagian în ultimii 20-30 de ani, în momentul de faţă afecţiunea reprezentând în unele ţări peste jumătate din tumorile maligne ale esofagului.

În stadiul incipient, adenocarcinomul esofagian este asimptomatic; mai târziu, odată cu dezvoltarea tumorii, simptomatologia este similară cu a cancerului celular scuamos.

Tabel III. Tehnici de tratament paliativ în cancerul esofagian

Tehnici chirurgicale:	- gastrostomie - rezecţie paliativă cu anastomoză eso-gastrică - esofagoplastie paliativă cu perete gastric sau colic dar lăsând tumora pe loc
Radioterapie:	- convenţională - brachiterapie
Chimioterapie:	- numai chimioterapie - chimioradioterapie
Tehnici endoscopice:	- dilatare - endoprotezare (proteze din material plastic, proteze metalice autoexpandabile) - laser (termic, fotodinamic) - electrocoagulare (BICAP) - injectare intratumorală (diverse substanţe) - suport nutriţional (tub naso-gastric, gastro-stomie endoscopică percutană)

Examenul radiologic baritat evidenţiază modificări similare celor descrise la carcinomul celular scuamos, cu menţiunea că adenocarcinomul este obişnuit localizat în esofagul distal. Esofagoscopia (cu biopsie şi citologie) este cea mai importantă medodă de diagnostic: în stadiul incipient, adenocarcinomul se prezintă sub una din următoarele trei forme: protruziv, plat sau deprimat (excavat); în stadiul avansat, în funcţie de forma morfologică, aspectul este cel al unei ulceraţii profunde, formaţiuni polipoide sau a unei stenoze asimetrice.

Tratamentul curativ este rezecţia chirurgicală (esofagectomia); dacă tumora nu este rezecabilă şi în prezenţa metastazelor, tratamentul paliativ (endoprotezare, terapie cu laser, dilatare etc) este similar carcinomului celular scuamos, cu menţiunea că adenocarcinomul este mai puţin sensibil la radioterapie şi chimioterapie.

Lecturi recomandate

1. Ghidul european (ESMO): Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5).

STOMAC
ŞI
DUODEN

SINDROMUL DISPEPTIC

Irina CIORTESCU, Vasile DRUG

Sindromul dispeptic cuprinde un grup heterogen de afecţiuni ce se caracterizează prin prezenţa durerii de etaj abdominal superior în relaţie cu alimentaţia, însoţită sau nu de alte simptome gastrointestinale (greaţă, vărsături, distensie epigastrică, eructaţii).

Clasificarea sindromului dispeptic se face funcţie de durată în acut şi cronic, şi după tipul afecţiunii ce îl determină în organic şi funcţional.

Dispepsia acută, cunoscută în termeni populari ca indigestie, este consecinţa unei gastrite acute de cauză infecţioasă (virală, bacteriană), chimică (gastrita acută alcoolică, gastrita acută postcaustică), fizică (gastrita acută postradică) etc. Evoluţia este limitată, prognosticul este bun, tratamentul este simptomatic şi etiologic.

Dispepsia cronică este organică şi funcţională. Cauzele organice de dispepsie cronică sunt: gastrita cronică, ulcerul peptic, cancerul gastric, boala de reflux gastroesofagian.

Dispepsia funcţională (DF) reprezintă cea mai frecventă patologie funcţională digestivă. Studiile arată că 25% din populaţia generală suferă de dispepsie, iar 30-50% din pacienţii dispeptici ce consultă medicul de familie au DF.

Definiţie

Conform criteriilor Roma (grupul de experţi în boli digestive funcţionale înfiinţat din 1990, ce au făcut ultima rectificare în 2016), DF se defineşte prin:

- durere cronică şi recurentă de abdomen superior, în absenţa oricărei afectări organice de tub digestiv superior sau a prezenţei unor modificări metabolice care să explice simptomele (uremie, ceto-acidoză diabetică etc.);
- durere/distensie prezentă cel puţin o dată pe săptămână în ultimele 3 luni, dar cu debut de 6 luni.

Clasificare

Clasificarea DF a fost stabilită în 2006 prin criteriile Roma III:

- sindromul dispeptic postprandial (înlocuieşte vechile entităţi dispepsia de dismotilitate şi cea de tip ulceros): durere epigastrică asociată cu inapetenţă, greaţă şi balonare postprandială, cauzată în special de alterarea funcţiei motorii a stomacului;

- sindromul durerii epigastrice: durere epigastrică de tip ulceros (ritmată de ingestia de alimente), cauzată în special de alterarea funcţiei secretorii a stomacului;
- dispepsia neinvestigată: pacienţii la care nu au fost efectuate explorările diagnostice.

Epidemiologie

DF este întâlnită frecvent pe tot globul cu o prevalenţă de aproximativ 20%, mai mare la femei. Prevalenţa creşte cu vârsta (peste 65 ani) şi nu este influenţată de statutul social şi de mediul de provenienţă. DF se asociază frecvent cu sindromul de intestin iritabil (*overlap syndrome*).

Etiopatogenie

Cauzele DF sunt multiple, factorul genetic şi de mediu au un rol important, iar mecanismele implicate sunt reprezentate de: dismotilitatea intestinală, hipersensibilitatea viscerală, alterarea funcţiei imune mucosale, alterarea microbiotei, alterarea axei creier-intestin. Modificarea microbiotei cu alterarea axei creier-intestin au un rol important, de aceea, grupul de experţi de la Roma IV (2016) propune modificarea termenului de ”tulburare funcţională” cu cel de ”tulburare a interacţiunii intestin-creier” (DGBI – *disorder of gut-brain interaction*).

Tablou clinic

Pacientul, mai frecvent de sex feminin, prezintă durere/distensie de etaj abdominal superior în relaţie cu alimentaţia, asociată sau nu cu alte simptome digestive, având caracter cronic recurent, fără semne clinice, biologice, imagistice, histologice de afectare organică.

Anamneza trebuie să stabilească debutul şi durata durerii epigastrice, debutul de 6 luni şi prezenţa de cel puţin o dată pe săptămână în ultimele 3 luni fiind argumente de diagnostic. Anamneza are un rol major în caracterizarea durerii ca fiind de tip funcţional. Durerea este intermitentă, nu este punctiformă, nu iradiază în tot abdomenul sau în torace, poate avea caracter de arsură fără iradiere retrosternală, intensitate moderată-mare, este în relaţie cu ingestia de alimente (produsă, ameliorată sau remisă), dar poate apărea şi pe nemâncate, nu este calmată de emisia de scaun sau gaze, nu are caracterul durerii biliare şi nu se însoţeşte de simptome de alarmă (hematemeză, melenă, inapetenţă, scădere ponderală, febră). Pacientul poate relata senzaţia de distensie/plenitudine postprandială după prânzuri de dimensiuni medii, senzaţia de saţietate precoce care nu permite terminarea unui prânz normal, meteorism postprandial localizat în etajul abdominal superior, greaţă, eructaţii, simptome apărute de câteva ori pe săptămână în ultimele 3 luni, asociate sau nu cu durere epigastrică (sindromul dispeptic postprandial). Istoricul medical familial şi personal este important pentru diagnostic şi conduită: antecedente de cancer gastric, ulcer peptic, diabet

zaharat, consumul de antibiotice, antisecretorii gastrice, eradicarea infecţiei cu *H pylori*.

Examenul obiectiv este normal. Starea de nutriţie este bună, pacientul este afebril, tegumentele şi mucoasele sunt normal colorate, nu există adenopatii. Abdomenul este suplu, mobil cu respiraţia, fără mase tumorale palpabile, fără hepato-splenomegalie, fără semne de iritaţie peritoneală.

Analizele biochimice de rutină se fac pentru excluderea anemiei (HLG, fier, feritină normale) şi inflamaţiei (PCR normal). Prezenţa infecţiei cu *H. pylori* nu exclude diagnosticul de DF, există DF cu *H. pylori* (pacienţii la care eradicarea infecţiei cu *H. pylori* nu a dus la dispariţia simptomelor).

Endoscopia digestivă superioară se efectuează obligatoriu după 45 de ani, la pacienţii cu istoric familial de cancer gastric şi la cei cu anemie sau alte semne de alarmă asociate pentru a exclude leziunile organice, inclusiv gastrita cronică (biopsie).

O serie de *teste serologice* (GastroPanel) ce cuprind dozarea pepsinogenului I şi II, a gastrinei-17 şi a Ac anti *H. pylori* de tip IgG pot furniza informaţii despre statusul mucoasei gastrice şi producţia de acid clorhidric în vederea selecţionării pacienţilor pentru endoscopie digestivă.

La un pacient sub 45 de ani, fără factori de risc pentru cancer gastric, cu examen clinic normal, fără anemie se testează şi se tratează infecţia cu *H. pylori*, iar endoscopia se poate face dacă simptomele persistă în ciuda eradicării infecţiei sau testul terapeutic cu inhibitori de pompă de protoni de 4 săptămâni recomandat celor fără infecţie cu *H. pylori* este negativ. Studiile arată că 40% din pacienţii dispeptici ce fac endoscopie digestivă au DF, 40% au boală de reflux gastroesofagian, 13% au ulcer şi doar 3% au cancer gastric sau esofagian.

Diagnosticul diferenţial

DF trebuie diferenţiată de cancerul gastric, gastrita cronică, gastropareza idiopatică sau secundară (diabet, colagenoze, miopatii, paraneoplazică) şi alte afecţiuni care evoluează cu durere abdominală (sindromul de intestin iritabil, pancreatita cronică, colita ischemică, patologia biliară etc.).

Măsurarea evacuării gastrice (echografic, scintigrafic, test respirator cu C13), barostatul pentru pragul sensibiltăţii la distensia gastrică, elastografia, impedanţa gastrică nu sunt accesibile decât în centre specializate.

Evoluţie. Complicaţii

Evoluţia DF este cronic recurentă, fără complicaţii organice dar cu afectarea certă a calităţii vieţii.

Tratament

Dispepsia funcţională beneficiază de un tratament igieno-dietetic, medicamentos şi de terapii alternative (acupunctură, psihoterapie etc.).

Tratamentul igieno-dietetic constă în schimbarea stilului de viaţă şi conştientizarea caracterului benign, dar recurent al afecţiunii. Se recomandă administrarea a 5 mese pe zi (3 mese principale şi 2 gustări), fără grabă, după un orar regulat. Micul dejun este obligatoriu şi reprezintă, alături de prânz, principala masă. Alimentele care produc simptomele (alimentele acide, condimentate, alimentele grase etc.) trebuie excluse doar pe o perioadă limitată de timp pentru a evita dezechilibrele nutriţionale. Regimul dietetic trebuie să fie individualizat, tranzitoriu şi fără restricţii exagerate, pacientul nu adoptă un regim pe viaţă, ci un stil de viaţă sănătos.

Tratamentul medicamentos utilizează o serie de agenţi terapeutici ce acţionează pe verigile patogenice ale DF. Principalele clase de medicamente utilizate sunt: agenţii antisecretori gastrici (inhibitorii de pompă de proton şi blocanţii receptorilor H2), protectorii de mucoasă şi antispasticele (sucralfat, bismut, ulei de chimen şi mentă), prokineticele (metoclopramid, domperidon, trimebutina, tegaserod), antidepresivele.

Eradicarea infecţiei cu *H. pylori* poate determina dispariţia simptomelor la o proporţie mare de pacienţi cu DF, dar este imprevizibil care dintre aceştia vor răspunde.

Stimularea electrică gastrică prin implantarea de electrozi în peretele gastric poate fi eficientă la pacienţii cu DF nonresponderi.

Lecturi recomandate

1. Patel K, Dunn J. *Updated NICE guidance on themanagement of dyspepsia*. 2015
2. Stanghellini V, Talley NJ, Chan F, Hasler WL, Malagelada J, Suzuki H, Tack J. Rome IV – Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016

ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Ulcerul gastric (UG) şi **ulcerul duodenal (UD)** reprezintă afecţiuni cronice, cu evoluţie clasică în pusee, definite morfopatologic printr-o pierdere de substanţă localizată la nivelul peretelui gastric sau duodenal, care interesează mucoasa, depăşind musculara mucoasei, putând uneori cuprinde toată grosimea peretelui, limitată în general în profunzime printr-o reacţie inflamatorie.

Ulcerul gastric este o boală frecventă, afectând împreună cu localizarea duodenală (mai frecventă de 3 ori) în medie 1,6% din populaţie la un moment dat şi aproximativ o persoană adultă din 10, are sau va avea cândva un ulcer în timpul vieţii. Pentru populaţia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitivă, acest procent este cuprins între 2-6%, ulcerul fiind de 4-10 ori mai frecvent la această categorie. Ulcerul gastric este mai frecvent după vârsta de 50 ani, având predominanţă la femei, iar UD, între 20-45 ani şi este mai frecvent la bărbaţi.

Etiopatogenie

De-a lungul timpului au apărut o serie de teorii patogenetice (mecanică, infecţioasă, inflamatorie, cortico-viscerală etc.) care însă s-au dovedit a fi incomplete şi la care s-a renunţat sau, parte dintre ele, au fost reluate în teoriile moderne. De fapt, nici până astăzi problema etiopatogenezei ulcerului nu este pe deplin lămurită. Odată cu descrierea bacteriei secolului XX, *H. pylori,* s-a crezut pentru o perioadă scurtă de timp că toate necunoscutele au fost aflate. *H. pylori* şi antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt consideraţi principalii factori implicaţi în etiologia ulcerului.

Pe măsură ce prevalenţa bacteriei a scăzut şi a fost tot mai frecvent descris ulcerul non-*H. pylori* pozitiv, s-a recurs din nou la teoria multifactorială, considerându-se că nu poate fi formulată o explicaţie unitară, fără variante.

În explicaţia patogeniei ulcerului a rămas ca schelet *dezechilibrul dintre factorii de agresiune şi cei de apărare a mucoasei.* La capitolul *factori de apărare* nu s-au produs schimbări de concepţie. Aceştia sunt mucusul, regenerarea epitelială şi vascularizaţia. În ceea ce priveşte *factorii de agresiune*, aceştia au fost mai bine definiţi (şi poate s-au şi schimbat cu timpul): 1) endogeni: acidul clorhidric şi pepsina (rămânând pe deplin valabil dictonul „unde nu-i acid nu-i ulcer"); 2) exogeni: infecţia cu *H. pylori* (s-a trecut de la epoca de succes a pH-ului la cea de succes a H.p-ului), medicamente antiinflamatorii non-steroidiene (AINS), corozivi etc.

La întrebarea de ce unii pacienţi infectaţi cu *H. pylori* dezvoltă ulcer gastric, iar alţii ulcer duodenal s-a răspuns cu următoarea teorie, care împarte pacienţii în două categorii, în funcţie de vârsta achiziţiei infecţiei:

A) categoria de pacienţi care au fost infectaţi cu H. pylori perinatal (cei cu condiţii de viaţă deficitare şi la care de obicei se mai adaugă şi alţi factori, ca deficienţe nutriţionale în vitamine etc.) dezvoltă iniţial o *gastrită antrală,* care va avea ca urmare distrucţia celulelor S (somatostatinice) şi, astfel, secreţia de gastrină va fi dezinhibată, secreţia acidă crescând; al doilea pas va fi însă extinderea progresivă a gastritei cu *producerea distrucţiei structurii glandulare specializate*, cu scăderea consecutivă a secreţiei de gastrină, acid clorhidric (HCl) şi pepsină. În acest proces apare metaplazia intestinală pe care se localizează ulcerul gastric, posibil procese de displazie şi eventual cancer gastric. Rezultatul final al procesului inflamator cronic poate fi *gastrita atrofică* (nu obligatoriu) cu riscul său crescut de malignitate.

B) categoria de pacienţi care achiziţionează infecţia în copilărie târziu, sau în viaţa adultă (cei cu condiţii de trai bune) dezvoltă o *gastrită limitată la antrul gastric*, consecinţele fiind: *scăderea secreţiei de somatostatină, creşterea secreţiei de gastrină* şi implicit acid, ajungerea în bulb a unei cantităţi mari de *acid* care determină apariţia metaplaziei gastrice în bulb, colonizarea acestor zone cu *H. pylori* şi apariţia ulcerului duodenal. Aceşti pacienţi nu au risc de cancer gastric.

Aceste teorii explică şi faptul cunoscut că cei care au hiperaciditate şi ulcer duodenal dezvoltă mai rar cancer gastric, precum şi frecvenţa formelor de ulcer gastric şi cancer la cei defavorizaţi.

Al doilea factor important implicat în ulcerogeneză este utilizarea cronică de AINS şi doze mici de aspirină.

Alţi factori implicaţi în procesul de ulcerogeneză sunt: factorii genetici – grupa sanguină 0I este mai predispusă pentru UD; stressul psihic şi fizic, fumatul – stimulează secreţia acidă.

Helicobacter pylori

Astăzi, nu se mai poate discuta despre bolile gastrice şi duodenale fără a menţiona măcar câteva date asupra acestei bacterii. Este un bacil Gram negativ, curbat, care colonizează stratul mucos al stomacului uman; bacteria are capacitatea de a adera prin proteine de adeziune la epiteliu şi să secrete direct în celulele epiteliale toxine (cele mai studiate Cag A şi Vac A) care au capacitatea de a iniţia o reacţie inflamatorie, la început de tip acut (gastrită acută) urmată apoi de decade de inflamaţie cronică (gastrită cronică). Este utilat cu o enzimă, ureeaza, care are posibilitatea să scindeze ureea în CO2 şi amoniu, modalitate prin care bacteria creează un mediu cu pH mai mare în care poate supravieţui; această proprietate a ureeazei este utilizată ca principiu pentru multe teste de depistare a infecţiei cu *H. pylori*. De când a fost descrisă, în 1982 de Warren şi Marshall, rolul infecţiei cu *H. pylori* în bolile gastro-duodenale (ulcer gastric, duodenal, cancer gastric), dar şi în unele extra-digestive, a fost demonstrat temeinic. Trebuie însă specificat că o mare parte din cei infectaţi rămân toată viaţa asimptomatici. Indiferent de prezenţa sau nu a simptomelor, în prezent existenţa infecţiei cu *H. pylori* este considerată boală infecţioasă.

Infecţia cu *H. pylori* este cea mai frecventă infecţie la om, peste jumătate din populaţia globului fiind afectată. În ţările în curs de dezvoltare şi subdezvoltate, infecţia cu *H. pylori* atinge valori de peste 70%. În ţările dezvoltate, prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* este în scădere, mai puţin de 20% din populaţie fiind afectată. Prevalenţa infecţiei este invers proporţională cu nivelul de trai, direct proporţională cu numărul de persoane care împart spaţiul de locuit, vesela etc. Sursa de infecţie este omul, calea de transmitere fiind în principal gastro-orală.

Infecţia cu *H. pylori* este cronică, odată apărută, în absenţa tratamentului specific, persistă toată viaţa. Persoanele infectate cu *H. pylori* au risc mai mare de ulcer duodenal, gastric şi de cancer gastric (*H. pylori* este recunoscut drept carcinogen de gradul I de Agenţia Internaţională de Luptă Contra Cancerului).

Infecţia cu *H. pylori* este asociată cu următoarele entităţi:

- *Ulcerul gastric şi duodenal* – discutate mai sus.
- *Cancerul gastric* – asociat cu gastrită predominant de corp gastric, hipoclorhidrie, hipersecreţie de gastrină, suprapopulare bacteriană şi atrofie gastrică multifocală care poate progresa spre ulceraţii, metaplazie intestinală şi neoplazie.
- *Dispepsia non-ulceroasă*. *H. pylori* este mai frecvent la cei cu dispepsie comparativ cu cei fără simptome. Doar aproximativ 10-15% beneficiază însă de ameliorarea simptomatologiei după eradicarea bacteriei.
- *Limfomul MALT* – limfomul asociat ţesutului limfoid al mucoasei – este cel mai frecvent limfom non-Hodgkin al tractului digestiv, localizarea gastrică reprezentând 8% din total. Imensa majoritate (peste 90%) apare în prezenţa infecţiei cu *H.pylori,* iar eradicarea este asociată de regulă cu remisia pe termen lung a tumorii. Verificarea repetată a succesului eradicării este necesar.
- *Trombocitopenia autoimună idiopatică* este asociată cu prezenţa infecţiei cu *H. pylori* şi la o parte dintre pacienţi se ameliorează trombocitopenia după eradicarea bacteriei. Mecanismul exact nu este cunoscut.
- *Anemia feriprivă*, mai ales la copii, este asociată cu infecţia. Posibilele explicaţii ar fi microhemoragiile, consumul de Fe de către bacterie sau aclorhidria. După excluderea altor cauze de anemie feriprivă se poate indica tratament de eradicare.
- *Relaţia cu boala de reflux gastroesofagian (BRGE)* este controversată. Există câteva studii care arată o creştere a simptomatologiei de BRGE după eradicarea *H. pylori*, fapt explicat prin restabilirea secreţiei acide şi relevarea unui sfincter incompetent care în prezenţa *H. pylori* nu producea acuze din cauza hipoclorhidriei. Multe alte studii nu confirmă această creştere a BRGE. În practică, se consideră că eradicarea *H. pylori* nu determină apariţia unor noi cazuri de BRGE.

Metode de diagnostic a infecţiei cu H. pylori (**Tabel I**). Diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* se poate stabili prin: 1) *teste invazive,* care subînţeleg realizarea unei endoscopii digestive superioare (EDS) cu prelevare de biopsii

din antrul gastric, cu efectuarea ulterioară de examene histologice pe frotiu cu coloraţii diverse, culturi sau testul rapid al ureeazei (Clotest); 2) *teste neinvazive*: a) testul respirator cu uree marcată cu C13; b) teste imunologice în ser, salivă sau scaun.

Tabel I. Metode de diagnostic a infecţiei cu *H. pylori*

I. Metode invazive care necesită endoscopie cu biopsie	**Principiu**	**Indicaţii** Pacient peste 45 ani sau cu semne de alarmă care are indicaţie pentru EDS pentru identificarea/excluderea altor patologii.	**Avantaje** Examinarea tubului digestiv superior şi diagnosticarea unor posibile leziuni.
Examen histologic pe piesa bioptică obţinută din antru şi corpul gastric (minim câte 2 biopsii)	Evidenţierea prin coloraţii uzuale, Giemsa sau imunohistochimie.	În situaţiile în care examenul endoscopic şi histologic este necesar: ulcer gastric, metaplazie intestinală etc.	Utilizarea IPP determină rezultate fals negative, în special în biopsiile din antru. Antibioticele şi Bi pot determina rezultate fals negative.
Testul rapid la ureează	O biopsie prelevată de pe mica curbură, antru, regiunea prepilorică este introdusă într-o soluţie bogată în uree şi în prezenţa *H pylori* care deţine ureează, ureea este scindată în CO_2 şi amoniac, producând o creştere a pH-ului şi schimbare de culoare.	Rezultat rapid în camera de endoscopie.	IPP, gastrita atrofică, antibioticele şi Bi determină rezultate fals negative.
Culturi	Cultivarea în mediu microaerofilic din ţesutul de biopsie.	Rezistenţă la regimul de eradicare (cel puţin 2-3 linii).	Metodă dificilă şi costisitoare care necesită circa 7 zile.

II. Metode non-invazive	**Principiu** Identificarea infecţiei fără EDS.	**Indicaţii** Persoane fără semne de alarmă, sub 45 de ani, screening sau verificarea eradicării.	**Avantaje**
Metode serologice	Determinarea în ser a IgG specifici prin ELISA sau chemofluorescenţă.	- nu se indică pentru verificarea eradicării; - nu se recomandă utilizarea de rutină; - are oarecare valoare în hemoragii digestive superioare;	Nu diferenţiază între infecţie prezentă sau trecută. Are sensibilitate pentru absenţa infecţiei de 100%. Nu este influenţat de condiţiile care modifică mediul gastric (IPP, antibiotic, hemoragie, atrofie etc.).
Test respirator	Se administrează p.o. după o oră de post alimentar, uree marcată cu C13 sau C14 care sub acţiunea ureeazei bacteriene este scindată în CO_2 şi amoniu; CO_2 marcat este eliminat prin expiraţie şi poate fi detectat.	Pentru verificarea eradicării. Screening persoane cu dispepsie.	Necesită aparatură costisitoare şi substratul marcat. Rezultate influenţate de utilizarea de IPP şi antibiotic sau Bi.
Testarea Ag fecal	Determinarea în scaun prin tehnici imunologice a prezenţei Ag *H. Pylori.*	Screening Absenţa semnelor de alarmă. Controlul eradicării după 8 săptămâni după terminarea tratamentului.	Este necesar scaun format. Ag *H. pylori* fecal persistă până la 8 săptămâni după eradicare. Este o metodă ieftină. Rezultate influenţate de utilizarea de IPP şi antibiotic sau Bi.

Atenţie!!! Trebuie evitată utilizarea IPP înaintea testării; IPP determină scăderea densităţii bacteriilor şi interferă cu rezultatul histologiei (mai ales în biopsii antrale, dar uneori şi din corp), Ag fecal, testul respirator. O perioadă de minim 2 săptămâni fără utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) este necesară înaintea testării. Antagoniştii receptorilor H2 (anti-H2) pot fi folosiţi până cu 24 ore înainte de testare.

Antibioticele trebuie oprite cu cel puţin 4 săptămâni înaintea testării.

Indicaţiile de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* cuprind indicaţii clare şi unele relative. Teoretic, orice pacient diagnosticat cu *H. pylori* se consideră că are o boală infecţioasă şi poate fi tratat.

Indicaţii larg acceptate:

1. ***Ulcerul gastric şi duodenal prezent*** sau în ***antecedente***. Eradicarea reduce major recurenţele de la mai mult de 80% la mai puţin de 10% şi scade rata complicaţiilor. Eradicarea *H. pylori* se recomandă la pacienţii care iniţiază tratament cronic cu ***AINS***, deoarece AINS şi *H. pylori*, care reprezintă principalele cauze ale ulcerului peptic, acţionează sinergistic. Eradicarea reduce riscul de ulcer şi a complicaţiilor ulcerului la cei care consumă AINS sau *aspirină* în doze mici.
2. ***Limfomul MALT.*** Eradicarea se însoţeşte în majoritatea cazurilor de remisie; apariţia remisiei durează până la 1 an şi trebuie să se aştepte înaintea instituirii unor măsuri mai agresive.
3. ***Cancerul gastric***. Eradicarea trebuie iniţiată în *zone endemice pentru* cancerul gastric, *rudelor gradul 1* al celor cu cancer gastric, pacienţilor care au avut *rezecţie endoscopică* a unui cancer precoce (scade rata leziunilor metacrone), antecedente de cancer gastric, rezecţie gastrică.
4. ***Dispepsie non-ulceroasă***. Un maxim de 15% dintre pacienţi prezintă ameliorarea pe termen lung a simptomatologiei.
5. ***Chirurgie bariatrică.*** Eradicarea infecţiei reduce riscul ulcerelor stomale.
6. ***Trombocitopenia autoimună idiopatică***. Eradicarea este asociată cu ameliorarea trombocitopeniei în peste jumătate din cazuri.
7. ***Anemia feriprivă***. Eradicarea *H. pylori* este asociată cu un răspuns mai bun la suplimentarea cu Fe.
8. ***Alte condiţii***: deficienţa de B12 asociată cu aclorhidrie şi atrofie gastrică.
9. ***La cererea pacientului***.

Tratamentul de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* cuprinde un IPP în doze mari, administrat în două doze şi minim 2 antibiotice, administrate pentru 7-14 zile. Prelungirea la 14 zile adaugă un procent de 5% la succesul eradicării. Se propune şi un regim intermediar de 10 zile care ar creşte rata de eradicare fără a afecta complianţa. În ultimii ani, se raportează un procent crescând de rezistenţă la regimul de primă linie de eradicare a *H. pylori*, astăzi în practică eradicarea fiind în jur de 70%. Recomandarea ar fi pentru un regim la care se

aşteaptă un procent de eradicare de aproximativ 90%. În alegerea regimului de eradicare trebuie luate în calcul următoarele aspecte: rezistenţa locală la claritromicină (necunoscută în multe zone); alergiile individuale la antibiotice; complianţa pacientului; costul. Există antibiotice care se pot folosi într-o singură schemă (claritromicină, metronidazol, quinolone) şi altele care se pot folosi în mai multe scheme succesiv (amoxicilina, tetraciclina şi bismutul). Rezistenţa naturală la claritromicină este de 15% din tulpini, la care se adaugă o rezistenţă dobândită din ce în ce mai mare.

Regimurile standard recomandate de primă linie

În Statele Unite regimurile recomandate sunt pentru 10-14 zile, iar în Europa 7 zile:

1. ***Tripla terapie standard***

IPP (dozele menţionate) + Amoxicilină 2 g/zi + Claritromicină 1 g/zi, în două prize (eradicare istorică 86-91%, în prezent circa 70%);

IPP + Metronidazol 1 g/zi + Claritromicină 1 g/zi, în două prize (eradicare istorică 90-95%); (alergie la peniciline).

2. ***Terapie pe bază de bismut***

Subsalicilat de bismut 525 mg x 4/zi + Metronidazol 500 mg x 3/zi + Tetraciclină 500 mg x 4/zi + IPP (eradicare 94-98%);

Citrat coloidal de bismut 120 mg x 4/zi + Metronidazol 500 mg x 3/zi + Tetraciclină 500 mg x 4/zi.

3. ***Terapie pe bază de levofloxacină:***

Levofloxacin 500 mg/zi + Amoxicilină 1 g x 2/zi 14 zile

Recent s-au propus scheme noi care pot fi folosite ca primă linie sau terapie de salvare:

1a.
Terapie cvadruplă secvenţială:
IPP + Amoxicilină 1 g x 2/zi 5zile urmate de
IPP + Claritromicină 500 mg x 2 + Metronidazol 500 mg x 2, 5 zile
Terapia secvenţială hibridă:
IPP + Amoxicilină 1 g x 2/zi 5 zile urmate de
IPP +Amoxicilină 1 g x 2/zi + Claritromicină 500 mg x 2/zi + Metronidazol 500 mg x 2/zi 5 zile

2a. Terapia cu Bi optimizată
IPP + Bi 2 tb x 4/zi + Tetraciclină 500 mg x 4/zi + Metronidazol 500 mg x 3/zi -14 zile

3a.Terapia cu levofloxacin optimizată
Secvenţială
IPP + Amoxicilină 1gx2/zi 5zile urmate de
IPP + Levofloxacina 500 mg x 2/zi + Metronidazol 500 mg x 2/zi 5 zile
Sau ***concomitent*** toate medicamentele, 10-14 zile

Terapia de salvare recomandată după primul eşec, după administrarea unei scheme din cele enumerate mai sus.

Dacă prima dată s-a utilizat 1 sau 1a, a doua schemă va fi 2, 2a sau 3 şi invers.

După al doilea eşec ar trebui utilizată o clasă neutilizată anterior sau să se obţină antibiograma şi să se ghideze terapia după sensibilitate.

Terapii experimentale:

IPP + Rifabutin 150 mg x 2/zi + Amoxicilină 1 g x 2/zi -10 zile (regim grevat de interacţiuni medicamentoase şi toxicitate medulară)

IPP + Nitazoxanide 500 mg + Levofloxacin dimineaţa şi Nitazoxanide 500 mg + Doxiciclină 100 mg seara - 10zile

IPP + Furazolidone 200 mg x 2/zi + Levofloxacin 250 mg x 2/zi

Terapii alternative

Utilizarea probioticelor (Lactobacilus, Saccharomyces) poate creşte rata de eradicare şi reduce efectele adverse.

Controlul eradicării se poate face la 4-6 săptămâni de la terminarea antibioterapiei printr-un test neinvaziv, cel mai indicat fiind testul respirator cu uree marcată sau Ag fecal după 8 săptămâni. Se indică obligatoriu la subiecţii cu riscuri (ulcer recurent, complicaţii ulceroase, pacienţi cu tratament cronic cu AINS, anticoagulante); în prezent, se consideră logic şi util să se verifice succesul terapeutic la toţi pacienţii care au primit un regim de eradicare.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt, alături de *H. pylori,* principalele cauze ale ulcerului gastric şi duodenal. Consumatorii de AINS au un risc de a dezvolta ulcer de 5 ori mai mare decât pacienţii de aceeaşi vârstă fără terapie. Se consideră că aproximativ o treime dintre utilizatorii cronici de AINS dezvoltă ulcer. Problema este extrem de importantă deoarece AINS şi aspirina sunt cele mai utilizate medicamente în toată lumea iar jumătate din pacienţii peste 65 de ani folosesc AINS măcar o dată pe săptămână, procent care creşte cu vârsta. În cazul hemoragiei digestive superioare, utilizarea AINS este răspunzătoare în aproape jumătate din cazuri. Un istoric de ulcer hemoragic este factor de risc important pentru recurenţa unui ulcer complicat la o nouă expunere la AINS. Alţi factori de risc sunt: vârsta peste 75 de ani, comorbidităţile, infecţia cu *H. pylori*, utilizarea concomitentă de aspirină, anticoagulante sau corticoterapie.

Mecanismul prin care acţionează AINS este inhibiţia ciclo-oxigenazei, reducând astfel producţia de prostaglandine implicate în apărarea mucoasei. Descoperirea izoenzimelor ciclo-oxigenazei (COX-1 şi COX-2) a dus la dezvoltarea de AINS COX-2 selective care teoretic nu acţionează la nivel gastro-duodenal şi produc mai puţine ulcere (riscul nu dispare complet).

Administrarea AINS trebuie evitată la cei cu risc crescut şi administrate în doze minim eficace când sunt obligatorii. În alegerea AINS trebuie ţinut cont

atât de agresivitatea gastrică, cât şi de riscurile cardiovasculare ale unor AINS. Pentru pacienţii care nu au riscuri cardio-vasculare şi nici gastrointestinale, când trebuie administrate AINS ar trebui ales cel mai puţin ulcerogenic (ibuprofen); la cei cu risc gastrointestinal mediu se administrează AINS cu IPP sau cu misoprostol sau COX-2 selectiv, iar la cei cu risc gastrointestinal mare doar COX-2 selectiv cu IPP. În caz de risc cardio-vascular mare, se evită AINS care pot creşte acest risc (diclofenac, ibuprofen, COX-2) şi se preferă naproxenul (nu adaugă riscuri cardiovasculare) asociat cu IPP sau/şi misoprostol.

Clasificarea ulcerelor, utilizând criteriul patogenezei, este următoarea:

1) *ulcerul cronic (peptic*) este caracterizat prin margini infiltrate supradenivelate (caloase); pot prezenta şi atipii în epiteliul de regenerare, fapt care le face suspecte; se vindecă încet şi mai sunt numite ulcere cronice caloase; frecvent întâlnit la vârstnici.

2) *ulcerul acut (de stress*) este bine delimitat de epiteliu înconjurător (margini tăiate cu cuţitul), se prezintă frecvent ca leziuni multiple, apare şi dispare relativ repede; poate fi indus de AINS.

3) *ulcerul drog-indus* este legat de ingestia de AINS, are poziţie atipică pe marea curbură gastrică şi poate îmbrăca aspectul de ulcer cronic sau acut, putând fi unic sau multiplu; deseori este gigant şi poate ridica suspiciunea de malignitate.

4) *ulcerul Curling* apare tardiv după arsuri extinse (a 2-a sau a 3-a săptămână); este un ulcer cu localizare mai frecventă în duoden, profund, care deseori perforează. Probabil nu este o clasă de ulcere aparte, ci doar manifestarea tardivă a unui ulcer de stress.

5) *ulcerul Cushing* apare cu localizare duodenală sau gastrică ca o consecinţă a creşterii central – mediată a aciditătii gastrice în: tumori cerebrale, poliomielită, operaţii pe regiunea centrilor bulbari şi pontici.

6) *leziuni asimilate cu ulcerul,* neîndeplinind definiţia endosocopică sau histologică: i) *ulcerul Dieulafoy (ulcus simplex)* este o leziune superficială situată în porţiunea superioară a stomacului produsă de injurie mecanică sau peptică şi care se manifestă majoritar cu hemoragie digestivă superioară, uneori cataclismală, prin erodarea unei artere submucoase atipice, malformate; ii) *leziunile Mallory-Weiss* nu sunt ulcere în adevăratul sens al cuvântului, ci lacerаţii ale mucoasei în regiunea joncţiunii eso-gastrice, produse de vărsături severe după consum de alcool; se manifestă frecvent cu hematemeză.

Tablou clinic

Simptomatologia variază de la forme asimptomatice (descoperite întâmplător la o EDS efectuată pentru o altă indicaţie sau cu ocazia unei complicaţii), la formele clasice cu dureri epigastrice precoce după masă şi caracter sezonier. Deşi afirmaţia lui Porjes – ”anamneza este totul, restul e nimic” – a fost infirmată odată cu dezvoltarea şi răspândirea largă a endoscopiei, caracterele

clasice ale tabloului clinic din ulcer, merită menţionat, sunt sugestive pentru diagnostic în mai mult de jumătate din cazuri.

Durerea este simptomul cardinal, fiind prezentă aproape în toate cazurile. Mecanismul durerii ulceroase nu este încă lămurit, dar se pare că HCl care vine în contact cu craterul ulceros are rolul principal, deoarece neutralizarea lui cu alcaline produce dispariţia (sau ameliorarea) durerii. Diferitele sale caractere (localizare şi iradiere, intensitate, ritmicitate, periodicitate) sunt în funcţie de sediul ulcerului, de mărimea sa, faza sa evolutivă, extinderea procesului în profunzime şi de reactivitatea bolnavului.

Localizarea durerii ulceroase este de obicei epigastrică (în ulcerul cardiei şi al micii curburi în regiunea epigastrică superioară, în ulcerul antropiloric şi cel duodenal în dreptul liniei mediane sub rebordul costal drept), *cu iradiere în spate.*

Intensitatea durerii este variabilă; unii o prezintă sub formă de crampă, arsură sau distensie dureroasă epigastrică; la alţi bolnavi însă, durerea este destul de intensă (ulcerele vechi, ulcerul cardiei, ulcerul piloric). Este important de semnalat faptul că durerea ulceroasă dispare de obicei după instalarea unei hemoragii digestive (nu şi cea din cancerul gastric).

Ritmicitatea, adică apariţia durerii la un anumit interval în raport cu mesele, este o caracteristică importantă a durerii ulceroase. Orarul durerii poate da unele indicaţii asupra localizării ulcerului, dar trebuie subliniat că acest lucru nu reprezintă o regulă. Astfel, durerea este ”precoce” (la 10-30 minute după mese) în ulcerul cardiei, ”semitardivă” (la 1-2 ore) în ulcerul micii curburi, ”tardivă” (la 3-4 ore) în ulcerul antro-piloric şi ”hipertardivă” (la 5-6 ore) în UD; aceasta din urmă, apărând pe stomacul gol, înaintea mesei următoare, a mai fost descrisă sub denumirea de foame dureroasă (care se calmează după ingestia de alimente) ce poate apare şi între miezul nopţii şi ora trei dimineaţa. Ritmicitatea alimentară a durerii ulceroase (numită şi ”mica periodicitate”) se desfăşoară în următoarea succesiune: mâncare – durere – calmare în UG şi durere – mâncare – calmare în UD.

Periodicitatea, adică succesiunea de perioade dureroase (durere zilnică, 2-4 săptămâni) cu perioade de acalmie (câteva luni), reprezintă o altă caracteristică considerată clasic (dar fără a putea fi demonstrată în studii bazate pe investigarea endoscopică şi nu pe simptome) esenţială pentru durerea ulceroasă. La unii dintre bolnavi, periodicitatea îmbracă un caracter sezonier (primăvara şi toamna) (”marea periodicitate”).

Un alt caracter important al durerii ulceroase este absenţa acesteia dimineaţa la sculare, pentru o perioadă de 1-2 ore.

În sfârşit, alt lucru important pentru diagnostic este ameliorarea durerii ulceroase după administrarea de alcaline (bicarbonat de sodiu, dicarbocalm) sau antisecretori gastrici (anti-H2 sau inhibitori ai pompei de protoni).

Vărsăturile survin de obicei postprandial, sunt abundente şi conţin alimente semidigerate. În mod obişnuit, vărsăturile sunt rare în ulcerul necomplicat, dar devin frecvente în cel complicat cu stenoză. După vărsătură, durerea se calmează, de aceea unii dintre bolnavi şi le provoacă singuri.

Alte simptome prezente în mod variabil sunt: pirozisul, greţurile, eructaţiile. Pofta de mâncare este în general păstrată şi nu sunt rare cazurile când în UD este chiar crescută (apetitul poate însă diminua când ulcerul este asociat cu o gastrită cronică într-un stadiu avansat). Constipaţia se întâlneşte în majoritatea cazurilor de UD. În caz de apariţie a unei complicaţii, tabloul clinic al acesteia domină.

Examenul obiectiv nu furnizează date importante în ulcerul duodenal necomplicat. În majoritatea cazurilor există o sensibilitate la palparea regiunii epigastrice (UG) şi para- sau supra-ombilicale (UD).

Examen paraclinic

Pe baza tabloului clinic de cele mai multe ori reuşim să diagnosticăm ceea ce literatura engleză numeşte boală peptică (adică totalitatea manifestărilor datorate agresiunii clorhidro-peptice) fără a putea cu siguranţă diferenţia între o gastrită, ulcer duodenal sau gastric. Diagnosticul de certitudine îl stabilesc examenele paraclinice.

Examenul radiologic, chiar cu dublu contrast, care îşi pierde din popularitate odată cu disponibilitatea largă a endoscopiei, omite circa 20% din ulcere – rezultate fals negative – (cam jumătate din omisiuni sunt identificate la analiza retrospectivă a filmelor!) şi identifică ulcere ”fantomă” în 8-12 % din cazurile diagnosticate (rezultate fals pozitive). Dacă mai adăugăm la aceste inconveniente, *obligaţia* de a efectua o endoscopie pentru orice imagine sugestivă de ulcer (chiar aspectul tipic benign), pentru a exclude malignitatea, este clar că examinarea radiologică trebuie părăsită măcar în investigarea leziunilor gastrice.

Elementele pe care examenul radiologic le poate aduce pentru susţinerea diagnosticului sunt: semne directe şi indirecte. Semnul radiologic direct este „nişa”, care apare în cazul localizării ulcerului pe una dintre curburi ca un plus de opacitate (deşi în realitate există o lipsă de substanţă, o „gaură” care este „umplută” de substanţa de contrast) în afara siluetei gastrice (**Fig. 1**) ale cărei dimensiuni variază între câţiva mm la câţiva cm şi spre care converg pliurile mucoasei gastrice, peristaltismul din jurul nişei fiind normal. Nişa prezentă pe una din feţele stomacului (mai greu evidenţiată decât la localizarea pe curburi) apare ca o pată persistentă, rotundă, suspendată. În ulcerul duodenal se constată cel mai frecvent nişa de faţă (**Fig. 2**).

Următoarele semne radiologice sunt considerate indirecte:

a) pentru UG – incizura spastică pe marea curbură în faţa ulcerului, hipersecreţia gastrică, spasm piloric, hiperperistaltism, tulburări de evacuare gastrică;

b) pentru UD – imagine în trifoi a bulbului duodenal, spasm piloric, hipersecreţie, scurtarea şi intoleranţa bulbului, durerea localizată sub ecran.

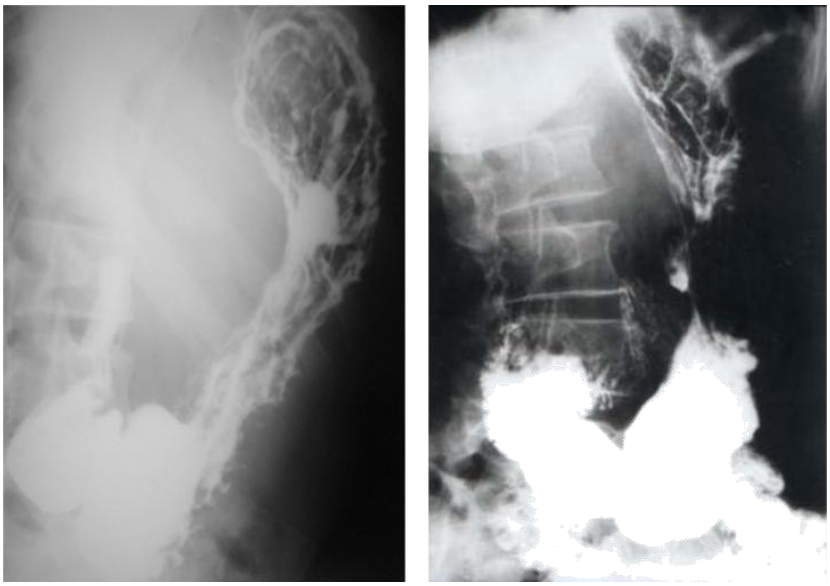


Fig. 1. Aspecte radiologice sugestive pentru ulcer gastric
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

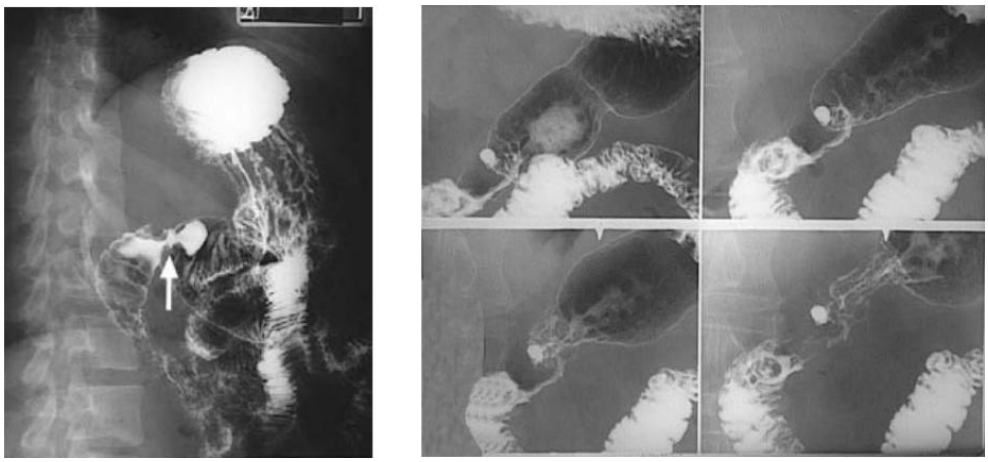


Fig. 2. Aspecte radiologice sugestive pentru ulcer duodenal
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Examenul endoscopic (**Fig. 3-4**) reprezintă metoda cea mai sensibilă şi specifică pentru diagnosticul leziunilor ulceroase, fie gastrice, fie duodenale, permiţând prelevarea de biopsii în cazul celor gastrice (obligatorii pentru diagnosticul diferenţial cu cancerul gastric ulcerat). Deşi s-au descris numeroase criterii de diferenţiere radiologice (**Tabel II**) şi endoscopice (**Tabel III**) a leziunilor maligne de cele benigne, se consideră că numai examenul histologic asigură certitudinea. Orice leziune gastrică, oricât de insignifiantă şi chiar cu tendinţă de vindecare se poate dovedi malignă şi *deci biopsia este obligatorie*.

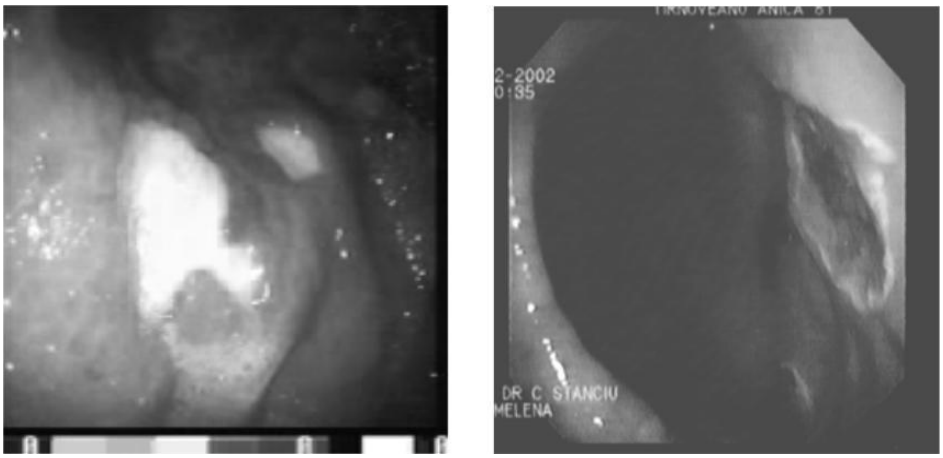


Fig. 3. Aspecte endoscopice sugestive de ulcer gastric
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

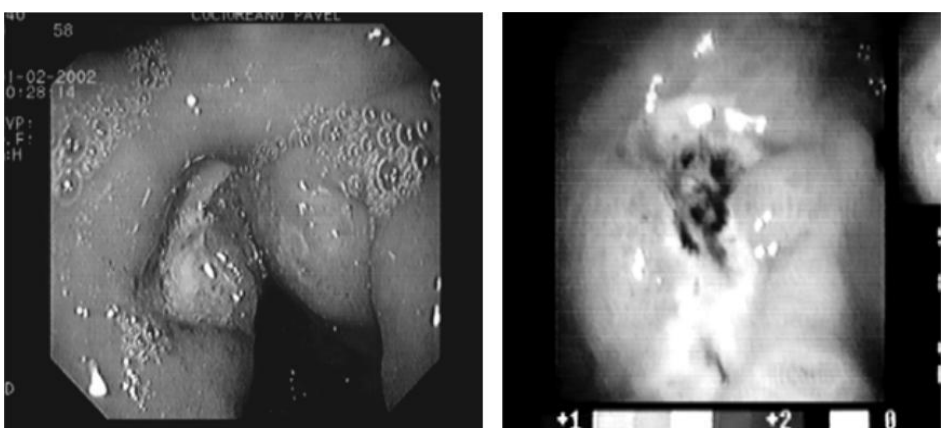


Fig. 4. Aspecte endoscopice sugestive de ulcer duodenal
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Tabel II. Criterii de diferenţiere între nişa gastrică benignă şi malignă

Criteriu/tip nişă	Nişa benignă	Nişa malignă
Dimensiuni	Sub 3 cm	Peste 3 cm
Convergenţa pliurilor	+	-
Edem periulceros radiotransparent	+	-
Situaţie faţă de contur	În afara conturului	Încastrată în contur
Marginile nişei	Regulate	Neregulate
Incizură spastică	+	-

Tabel III. Diagnosticul diferenţial dintre ulcerul benign şi malign (cancerul gastric precoce sau avansat ulcerat)

Aspectul ulcerului	**Benign**	**Malign**
Formă	rotundă, ovală	neregulată
Circumferinţă	regulată	neregulată
Margine	plată sau uşor elevată	elevată, nodulară
Bază	albă, galbenă, maro-negricioasă	Gri (necrotică), pestriţă (suprainfecţie)
Coborâre în crater	abruptă	în trepte
Margine sângerândă	rar	frecvent
Friabilitatea Mucoasei	nu	da
Peteşii împrejur	frecvent	rar
Ulceraţii în jur	nu	da
Pliuri convergente	da	nu/convergenţă incompletă
Dimensiune	< 2,5 cm	> 2,5 cm
Localizare	> mică curbură unghi	oriunde
Tendinţă la cicatrizare	++	+/-
Indicată biopsia	DA	DA

Folosirea criteriilor enunţate este numai orientativă; este adevărat că diagnosticul este corect în marea majoritate a cazurilor, bazat pe criteriile endoscopice, dar regula este confirmarea histologică. Precaut este să reţinem că ulcerul malign poate semăna perfect cu unul benign.

Examenul endoscopic oferă posibilitatea prelevării de specimene bioptice pentru diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* pentru examenul histologic, culturi sau testul rapid al ureeazei (*Clotest*), esenţial pentru stabilirea tratamentului.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză şi este confirmat de examenul radiologic sau endoscopic cu biopsie; în absenţa biopsiei, un alt test pentru identificarea eventualei infecţii cu *H. pylori* este necesar.

Diagnosticul diferenţial

Următoarele afecţiuni trebuie considerate în algoritmul diagnostic al ulcerului: sindromul dispeptic non-ulceros, refluxul gastro-esofagian, esofagitele, sindromul de intestin iritabil, cancerul gastric, duodenal, pancreatic, esofagian, afecţiunile bilio-pancreatice cronice, afecţiunile infecţioase (tuberculoză, sifilis), porfiria acută intermitentă, ischemia intestinală.

Cancerul gastric ulcerat incipient reprezintă principala problemă de diagnostic diferenţial; biopsiile multiple, eventual endoscopia de control elucidează diagnosticul.

În cazul unui ulcer non *H. pylori* şi non-AINS, după ce se verifică veridicitatea absenţei infecţiei (teste efectuate incorect) şi se exclude utilizarea AINS fără prescripţie, neconştientizată trebuie considerate în diagnosticul diferenţial boala Crohn, sindromul Zollinger–Ellison şi ulcerele asociate cu cytomegalovirus.

Complicaţii

În cursul evoluţiei ulcerului pot apare următoarele complicaţii: hemoragia, perforaţia, stenoza (gastrică, pilorică, duodenală), malignizarea (numai pentru UG), periviscerita.

I. Hemoragia digestivă superioară (HDS) reprezintă complicaţia cea mai frecventă a ulcerului şi se manifestă sub formă de hematemeză şi melenă sau de hemoragii oculte cu anemie feriprivă secundară. Diagnosticul este clinic şi confirmat endoscopic; această metodă permite evidenţierea leziunii sângerânde, evaluarea activităţii şi a debitului sângerării, riscului de recidivă şi permite tratamentul (injectare de adrenalină 1/10.000 periulceros şi aplicare de clipsuri mecanice sau altă metodă). Tratamentul este combinat cu cel medical (antisecretorii administrate i.v., apoi p.o. asociat cu tratamentul de eradicare a *H. pylori*); rar este necesară intervenţia chirurgicală (sutură).

Evaluarea endoscopică a prezenţei şi stadiului hemoragiei: ulcer sângerând din bază (sângerarea arterială) sau din margine (tip venos, capilar), cu stigmate de sângerare recentă (bază acoperită de hematină, vas vizibil, cheag aderent, peteşii la margine), nesângerând şi fără stigmate (bază alb-gălbuie).

Clasificarea activităţii hemoragice a unui ulcer se face, de regulă, în acord cu criteriile propuse de Forrest:

- Forrest Ia: sângerare activă arterială (”jet”);
- Forrest Ib: sângerare activă non-arterială (”flux”, ”la picătură”);
- Forrest II: sângerare oprită în momentul prezent, dar cu o leziune care demonstrează sângerarea:
  - IIa: vas vizibil;
  - IIb: cheag proaspăt;
  - IIc: ulcer nesângerând cu bază hematinică;
- Forrest III: sângerare oprită fără markeri de sângerare.

Severitatea sângerării se evaluează după următoarele criterii: TA sistolică < 100 mmHg, FC > 100/min, Hb < 8g/dl, Ht < 30%, PVC < 2 cm H20, diureza < 40 ml/h; dacă după administrarea unei transfuzii de 1000-1500 ml/zi parametrii hemodinamici şi Ht nu se ameliorează, se recomandă intervenţia chirurgicală.

II. Perforaţia ulcerului este o complicaţie gravă, urmată de peritonită acută generalizată care realizează tabloul clinic de abdomen acut.

*Simptomatologie***.** Durerea reprezintă simptomul major, prezentă în toate cazurile, caracterizată prin: a) debut obişnuit brusc; b) localizare iniţială la o anumită regiune abdominală (corespunzătoare organului perforat), devine ulterior generalizată; c) iradiere diferită (umăr, omoplat etc.); d) intensitate mare (lovitura de pumnal); e) după câteva ore de la debut, se poate ameliora (faza de ”acalmie înşelătoare”). Alte simptome: greţuri şi vărsături (alimentare, bilioase), sughiţ (semn de iritaţie peritoneală), oprirea tranzitului intestinal (prin ileus dinamic).

*Examenul obiectiv***.** Aspectul tipic al bolnavului este cel cu facies peritoneal (ochii înfundaţi în orbite şi încercănaţi, nasul ascuţit, faţa palid-teroasă), extremităţi reci, zace imobilizat pe spate, cu coapsele flectate pe abdomen, respiraţie superficială, cu starea de conştienţă tot timpul păstrată.

Examenul obiectiv al abdomenului relevă:

1) la inspecţie: abdomen imobil şi retractat într-o primă fază, apoi bombat din cauza meteorismului;

2) la palpare: în stadiile incipiente este prezentă apărarea musculară (palparea produce durere la care bolnavul reacţionează prin contracţia musculaturii abdominale care, după întreruperea palpării, se relaxează din nou). Durerea este foarte vie când se produce decompresiunea bruscă a peretelui abdominal (semn Blumberg). Mai curând sau mai târziu (la unii chiar la debut) se instalează contractura abdominală (creşterea permanentă a tonusului muscular), semnul cel mai important, care poate fi generalizat (”abdomen de lemn”) sau limitată la o porţiune a abdomenului.

3) la percuţie: zone de matitate (prezenţa lichidului) sau de sonoritate (dispariţia matităţii hepatice);

4) la ascultaţie: ”linişte abdominală” (ileus dinamic);

Investigaţii paraclinice. Radiografia abdominală pe gol evidenţiază pneumoperitoneul (**Fig. 5**). Hematologic, există obişnuit leucocitoză cu neutrofilie.

În unele cazuri, se produce o *penetraţie* a ulcerului în pancreas, ficat sau colon, neînsoţită de fenomene peritoneale, dar în care durerea devine continuă, iradiere atipică, fără ritmicitate şi rezistenţă la tratament.

Fig. 5. Aspect Rx de pneumoperitoneu
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

III. Stenoza, localizată obişnuit la nivelul pilorului, determină fenomene clinice legate de insuficienţa evacuatorie gastrică.

Tablou clinic

Simptomatologie. Simptomul dominant este vărsătura abundentă, cu conţinut alimentar (alimente ingerate cu 24-48 ore înainte) şi miros rânced, neplăcut. Se adaugă dureri epigastrice (caracter diferit, în funcţie de etiologia sindromului); în cazul stenozei pilorice ulceroase, durerea este neobişnuită în acest stadiu deoarece ulcerul a început să se vindece, să se cicatrizeze (fibroza cicatricei este elementul care contribuie la stenoză). Obişnuit, pacientul poate prezenta senzaţie de saţietate precoce, balonări postprandiale, eructaţii, pirozis, scăderea poftei de mâncare, constipaţie, scădere în greutate.

Examenul obiectiv

1. *general:* tegumente palide, uscate, stare de emaciere sau caşexie;
2. *abdomen:*

a) inspecţie – bombarea moderată, postprandială a regiunii epigastrice, prezenţa undelor peristaltice cu direcţie de la stânga la dreapta (semnul Kussmaul), contractura tonică intermitentă (mai evidentă după percuţia uşoară a epigastrului cu vârful degetelor);

b) palpare – formațiune tumorală epigastrică în caz de cancer antropiloric avansat;

c) percuţie – clapotaj pe nemâncate.

Examen paraclinic

1. Examenul radiologic baritat evidenţiază un stomac mult dilatat în formă de ”chiuvetă” sau de ”farfurie” (lărgit în sens orizontal), cu secreţie abundentă prin care bariul trece sub formă de „fulgi de zăpadă”, depunându-se la fund (**Fig. 6**). Conţinutul stomacului nu se mai evacuează sau evacuarea se face extrem de greu.

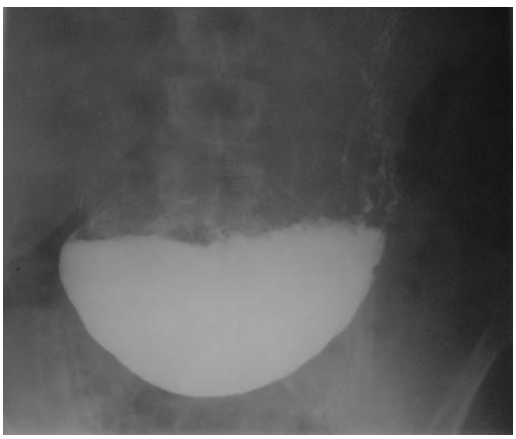


Fig. 6. Aspect radiologic sugestiv de stenoză pilorică
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

2. Endoscopia – obiectivează calibrul mărit al lumenului stomacului, lichidul de secreţie, stază şi alimentele restante; permite şi tratarea stenozei prin dilatare pneumatică (**Fig. 7**).

3. Sondajul gastric, efectuat dimineaţa pe nemâncate, pune în evidenţă staza, cu recoltarea unei cantităţi de suc gastric ce depăşeşte mult 100 ml, tulbure, cu resturi alimentare. Nu este folosit ca test diagnostic, dar efectuat înainte de endoscopie facilitează examinarea.

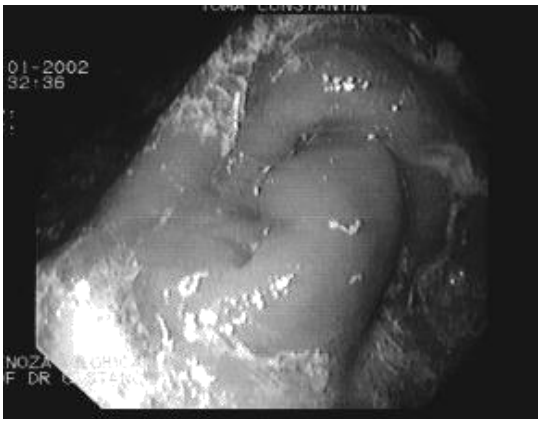


Fig. 7. Aspect endoscopic sugestiv de stenoză pilorică
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

*4. Alte investigaţii***:** electroliţii (hipocloremie), rezerva alcalină (alcaloză, uneori severă), ureea (crescută în insuficienţa renală prerenală, posibilă complicaţie a stenozei pilorice), hemograma etc.

IV. Degenerarea malignă a ulcerului gastric este discutabilă; se consideră mai probabil că ar fi greşeli de diagnostic, ulcerul fiind malign de la început.

V. Periviscerita constituie o complicaţie secundară implicării în procesul ulceros al seroasei; în asemenea cazuri se formează aderenţe care fixează stomacul sau duodenul de organele din jur (pancreas, colecist, colon).

Tratament

Tratamentul ulcerului gastric şi duodenal

Scopul tratamentului este de a amenda rapid simptomatologia, de a preveni complicaţiile, de a vindeca ulcerul şi de a preveni recidivele. Odată cu descrierea implicaţiilor infecţiei cu *H. pylori* în patogenia ulcerului, unul din scopurile principale ale tratamentului a devenit eradicarea infecţiei, presupunându-se că înlăturarea bacteriei este sinonimă cu vindecarea ulcerului şi prevenirea recidivelor.

Metodele de tratament sunt: medicale, endoscopice şi chirurgicale.

A. *Tratamentul medical*

Regimul alimentar. Deşi s-a bătut monedă de mai bine de 100 de ani pe rolul dietei în tratamentul ulcerului şi deşi unii pacienţi declară ameliorarea simptomelor la anumite diete, se pare că nu există nici o legătură între alimentaţia restrictivă şi rata vindecării. Se recomandă un regim echilibrat, care să ţină cont doar de toleranţa individuală a pacientului. Se contraindică fumatul şi utilizarea AINS.

Tratamentul medicamentos. În stabilirea schemei de tratament trebuie avută în vedere localizarea gastrică sau duodenală, prezenţa sau nu a infecţiei cu *H. pylori, a consumului de AINS*. În prezenţa infecţiei principalul obiectiv este eradicarea infecţiei.

I. *Tratamentul de eradicare a infecţiei cu H. pylori este discutat mai sus.*

În afara terapiei de eradicare a *H. pylori,* în terapia ulcerului se folosesc ca terapie adjuvantă, simptomatică, medicamente care se adresează reducerii agresivităţii clorhidro-peptice (prin tamponarea aciditătii gastrice-antiacide şi inhibarea secreţiei gastrice-antisecretoare) şi creşterii rezistenţei mucoasei gastrice cu agenţi citoprotectori (bismut coloidal, sucralfat, carbenoxolonă).

II. *Medicaţia antiacidă*

Antiacidele sunt utilizate de decade în tratamentul ulcerului, acţiunea lor constând în neutralizarea HCl din stomac, inhibarea conversiei pepsinogenului în pepsină, unele (cele cu Al) fixează sărurile biliare şi lizolecitina şi stimulează angiogeneza în mucoasa lezată.

Au acţiune rapidă, dar de scurtă durată, ceea ce impune administrarea în 6-7 doze pe zi şi scad complianţa. Se folosesc compuşi de:

- Al (hidroxid, carbonat bazic, fosfat, hidroximagneziat) care au ca efecte adverse constipaţia, hipofosfatemie cu generarea slăbiciunii musculare, greaţă, anorexie;
- Mg (oxid, hidroxid, trisilicat, carbonat); produc ca efect advers diareea;
- Ca (carbonat); produc hiperaciditate de rebound;
- Na (bicarbonat, citrat); produc alcaloză metabolică.

Aceste tipuri de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul simptomelor, *on demand* şi nu constituie baza tratamentului antiulceros.

III. *Medicaţia antisecretorie*

1) *Anticolinergicele neselective* (atropina, tinctura de belladonă, brombutil-scopolamina - Scobutil -, propantelina) ca şi cele selective (pirenzepina, telenzepina) reprezintă o etapă istorică a tratamentului, nefiind astăzi incluse în schemele terapeutice recomandate. Efectele secundare (uscăciunea gurii, retenţie urinară, tulburări de vedere, aritmiile), mai pronunţate la cele neselective, le limitau utilizarea.

2) *Antagoniştii receptorilor H_2* au reprezentat o evoluţie remarcabilă în tratamentul ulcerului. Acţionează prin inhibarea secreţiei bazale şi stimulate de HCl prin blocarea receptorilor H_2 de pe celula parietală. Principalii antagonişti H_2 sunt prezentaţi în **Tabel IV**.

Tabel IV. Antagoniştii receptorilor H_2
(modificat după V. Andreica)

Medicament	**Doză (mg)**	**Durata (săpt.) tratament**	**Rata Vindecare (%) UD/UG**	**Inhibiţia secreţiei acide%**	**Efecte adverse**
Cimetidina (Tagamet)	800-1200	4-6	73-84 60-90	63	Ginecomastie Impotenţă polimiozite Nefrite Pancitopenie Supresie medulară Tulburări conducere A-V Colestază Agitaţie Confuzie etc.
Ranitidină (Zantac)	300	6	74-96 59-88	69	Febră, rash, supresie medulară, cefalee, trombocitopenie
Famotidină (Quamatel)	40	4-6	87-92 70-85	80	Cefalee, confuzii, ameţeli
Roxatidina	150	4-6	85-93	83	Cefalee, diaree, astenie, greţuri, constipaţie
Nizatidina	300	4-8	91-95	90	Scade debitul cardiac la efort

Administrarea se face în doză unică seara.

3) Inhibitorii pompei de protoni sunt cei mai puternici inhibitori ai secreţiei acide bazale şi stimulate (indiferent de stimul), care acţionează la nivelul ultimei trepte a secreţiei de H+ prin intermediul inhibării pompei H+K+ ATP-aza. Membrii acestei familii sunt prezentaţi în **Tabelul V**.

După administrare p.o. acţiunea este maximă la 1-3 h şi se menţine 24 h deoarece legarea de H+-K+- ATPaza este ireversibilă. Se metabolizează hepatic cu participarea citocromului P450.

Tabel V

IPP	**Doză (mg)**
Omeprazol	20-40
Lansoprazol	30-60
Rabeprazol	20-40
Pantoprazol	40-80
Esomeprazol	20-40

Administrarea se face în doză unică, de preferinţă dimineaţa. Excepţie este în cursul tratamentului de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* când administrarea este în două prize.

Efectele adverse sunt rare: cefalee, greţuri, erupţii cutanate. Inhibiţia prelungită a secreţiei acide poate determina hipergastrinemie cu hiperplazia celulelor enterocromafine, dar fără nici o consecinţă de tipul apariţiei gastrinoamelor.

IV. *Citoprotectoarele*

În această clasă sunt cuprinse medicamente cu diverse tipuri de acţiune, care au în comun stimularea mijloacelor de apărare a stomacului: mucus, bicarbonat, circulaţie sanguină.

1. *Sucralfatul* este o sare de Al cu sucroză, polimerizată sub formă de gel. Acţionează prin crearea unui strat cu efect citoprotector la suprafaţa epiteliului, leagă pepsina şi acizii biliari inactivându-i, stimulează producerea de prostaglandine; efectele adverse sunt minime: constipaţie, gust metalic, uscăciunea gurii. Este indicat mai ales în condiţiile asociate cu reflux biliar, doza de 1 g x 4/zi producând o rată de vindecare între 75-90%.

2. *Produşi de bismut coloidal* (subcitrat–Denol, tb = 120 mg, doză 120 mg x 4/zi) acţionează prin formarea unui film protector, cu aderenţă particulară pentru ulcer, citoprotecţie, stimularea secreţiei de prostaglandine şi acţiune antibacteriană contra *H. pylori*.

3. *Prostaglandinele* (misoprostol 200 µg x 4/zi; enprostil 35 µg x 2/zi; rioprostil 600 µg/zi) acţionează prin stimularea secreţiei de mucus şi bicarbonaţi şi prin inhibiţia secreţiei gastrice acide. Efectele adverse multiple le limitează folosirea doar la cazurile de ulcer indus de AINS şi în prevenţia ulcerului la cei cu risc înalt care au indicaţie absolută pentru AINS.

În prezent, schemele de tratament pentru ulcer gastric şi duodenal sunt tot mai scurte şi mai adaptate tipului de pacient:

1. *Ulcer duodenal H. pylori pozitiv:* tratament de eradicare timp de 7-14 zile după care, dacă pacientul nu are simptome, nu are complicaţii ale ulcerului, boli severe concomitente şi nu consumă AINS, se poate opri terapia. Dacă are una din condiţiile enumerate se continuă tratamentul antisecretor (IPP sau anti-H_2) încă 3 săptămâni. La 4-8 săptămâni se controlează succesul eradicării la pacienţii cu risc (pacientul să nu fi luat IPP de 2 săptămâni şi antibiotic de 4 săptămâni); dacă nu s-a realizat eradicarea se face o nouă cură sau se continuă tratamentul antisecretor la jumătate de doză.

2. *Ulcer gastric H. pylori pozitiv:* tratament de eradicare 7-14 zile + antisecretor 4-6 săptămâni, apoi la 8 săptămâni control endoscopic cu biopsii din antru şi corp (după tratament antisecretor infecţia cu *H. pylori* este identificată mai uşor în corpul gastric); endoscopia controlează atât vindecarea (benignitate), cât şi eradicarea. Dacă nu s-a reuşit eradicarea se poate repeta o nouă

schemă de eradicare; nu se administrează tratament antisecretor de întreţinere în ulcerul gastric.

3. *Ulcer duodenal H. pylori negativ*. Prima condiţie este asigurarea veridicităţii statusului de *H. pylori* negativ. Tratamentul constă în 4-6 săptămâni de IPP sau 6-8 săptămâni de anti-H_2 la doze maximale, de atac, urmate eventual de tratament de întreţinere pe termen lung la jumătate de doză de IPP sau anti-H_2, pentru prevenţia complicaţiilor şi recurenţelor.

4. *Ulcer gastric H. pylori negativ*. Acelaşi tratament ca mai sus urmat de control endoscopic. Dacă vindecarea întârzie se poate lua în consideraţie tratamentul chirurgical.

5. *Tratamentul ulcerului indus de AINS*. Principala măsură care trebuie adoptată de câte ori este posibil este întreruperea AINS sau când nu este posibil folosirea agenţilor selectivi anti-COX2 (celecoxib, rofecoxib) şi asocierea cu tratament antisecretor şi misoprostol. Alegerea AINS trebuie să urmeze regulile expuse mai sus.

B. *Tratamentul endoscopic*

Tratamentul endoscopic al ulcerului gastric şi duodenal se adresează unor complicaţii ale ulcerului.

• *Ulcerul hemoragic.* Utilizarea pe scară largă a endoscopiei de urgenţă a făcut necesară şi posibilă dezvoltarea unor tehnici endoscopice de oprire a HDS. Eficacitatea acestor metode depinde în cea mai mare măsură de experienţa şi îndemânarea investigatorului. Se consideră că 90% din HDS pot fi abordate prin tratament endoscopic, 10% fiind imposibil de tratat prin astfel de metode în primul rând datorită localizării nefavorabile. Spre deosebire de metodele farmacologice care pot opri în cel mai bun caz HDS din leziunile Forrest Ib, tehnicile endoscopice pot aborda chiar sângerările de tip arterial.

• *Electrocoagularea* – a fost utilizată de chirurgi pentru hemostază locală şi preluată apoi de endoscopişti. Principiul de acţiune constă în aplicarea unor pulsiuni de înaltă frecvenţă care produc încălzirea ţesutului, necroză, formare de trombi în vasele adiacente şi în consecinţă hemostază. În funcţie de electrodul utilizat se pot efectua două tipuri de coagulare endoscopică:

- probe unipolare - curentul se difuzează prin vârful electrodului (pol pozitiv) spre polul negativ constituit de împământare.
- probe bipolare (Bicap) - ambii poli (pozitiv şi negativ) sunt situaţi în vârful electrodului şi curentul se difuzează numai între ei.
- electrod electro-hidro-termic (EHT) - este un tip de electrod monopolar care permite irigarea zonei sângerânde prin orificii situate la capătul său; contactul dintre electrod şi leziune este esenţial pentru eficacitate. Hemostaza iniţială se obţine în peste 90% din cazuri, cu o recurenţă de 22% a sângerării.

Metoda de coagulare este relativ simplă, constând în introducerea prin canalul de biopsie al endoscopului a probei şi orientarea acesteia pentru contact

direct cu leziunea; se aplică curentul în pulsiuni repetitive. Hemostaza iniţială se obţine în 88% din cazuri cu o recurenţă de 29%.

Coagularea cu laser sau argon – foloseşte un fascicul laser sau plasmă-argon pentru coagulare şi hemostază; avantajele metodei constau în uşurinţa manipulării metodei şi lipsa necesităţii contactului direct cu ţesutul în suferinţă. Hemostaza iniţială s-a obţinut la peste 90% din pacienţi.

Tehnici de sclerozare – constau în injectarea submucoasă de substanţe sclerozante (adrenalină în soluţii de 1/10.000 sau polidocanol) la nivelul sângerării; se produce compresia vaselor, vasoconstricţie sau/şi obliterare prin inflamaţie locală şi în consecinţă hemostază.

În majoritatea cazurilor se obţine hemostaza iar posibilele recurenţe se pot trata în acelaşi mod. Dezavantajul principal constă în faptul că în caz de insucces intervenţia chirurgicală ar găsi un perete edematiat care se comportă prost în caz de sutură.

Alte tehnici endoscopice – aplicarea de clipsuri, adezivi, spray cu vaso-constrictori. Problema cu aceste metode este manipularea dificilă, în special pentru clipsuri.

În hemoragia digestivă se recomandă utilizarea a *două metode* de hemostază, în general injectarea asociată cu una din celelalte metode.

• *Stenoza pilorică* este cea de-a doua complicaţie majoră a ulcerului care beneficiază de tratament endoscopic. Metoda constă în dilatarea pneumatică cu balonaş (**Fig. 8**).

După tratamentul endoscopic al complicaţiilor ulcerului, se recomandă tratament de întreţinere pe termen lung, uneori toată viaţa.

Fig. 8. Aspect endoscopic surprins în timpul dilatării endoscopice a stenozei pilorice ulceroase
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

C. *Tratamentul chirurgical*

Tratamentul chirurgical al ulcerului gastric şi duodenal este indicat doar în cazul lipsei de răspuns la un tratament bine condus sau în caz de complicaţii.

În caz de ulcer duodenal se indică antrectomie cu vagotomie selectivă, iar în ulcerul gastric gastrectomie 2/3 cu anastomoză gastro-jejunală (Polya sau Finsterer) sau gastro-duodenală (Péan).

Lecturi recomandate

1. *Ghidul românesc: Ulcer gastric şi duodenal. Algoritm diagnostic şi terapeutic.* http://old.ms.ro/?pag=181&pg=3.
2. *Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report*. http://gut.bmj.com/content/66/1/6.
3. *Ghidul european HDS: Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*.

GASTRITELE

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Definiție. Cadru nosologic

Gastritele reprezintă inflamații acute sau cronice, focale sau difuze, ale mucoasei gastrice. Termenul de *gastrită* a generat multă confuzie și interpretări diferite în accepțiunea clinicienilor (complex de simptome), morfopatologilor (aspect histopatologic) și endoscopiștilor (aspect endoscopic al mucoasei gastrice), dar chiar și a pacienților. Astăzi, este unanim admis că gastrita este un concept histologic diferit de dispepsie care este o noțiune clinică (care poate fi datorată gastritei). Un alt termen folosit este cel de *gastropatie*, definit histologic prin leziuni vasculare (gastropatia congestivă) și/sau modificări regenerative epiteliale (gastropatia reactivă), dar fără infiltrat inflamator semnificativ.

Patologie frecvent întâlnită în practica clinică, gastritele sunt determinate de o multitudine de cauze. Nu există o corelație strânsă între simptomatologia clinică, examenul endoscopic și cel histopatologic, majoritatea pacienților cu gastrită diagnosticată histologic fiind asimptomatici și având un aspect normal al mucoasei gastrice la examenul endoscopic.

Clasificare

De-a lungul timpului s-a propus o multitudine de clasificări ale gastritelor pe baza unor criterii clinice, etiologice, topografice, imunologice, endoscopice etc., nici una însă satisfăcătoare. Clasificarea actuală a gastritelor integrează *trăsăturile histologice, etiologice și endoscopice* și are la bază *Sistemul Sydney de clasificare a gastritelor* elaborat de un grup de experți și acceptat de Congresul mondial de Gastroenterologie de la Sydney (1990) și actualizat în 1994 la Houston, de unde și denumirea de *Sistem Sydney Actualizat (Update Sydney System*, **Tabel I**). În practica clinică, acest sistem actualizat de clasificare nu este larg utilizat din cauza complexității sale; este însă cel mai acceptat și unanim folosit de cercetători.

Conform clasificării din Sistemul Sydney, există trei tipuri principale de gastrite: *acute, cronice* și *forme speciale*.

Gastritele acute se caracterizează prin evoluție scurtă (obișnuit spre vindecare) și (histologic) prin infiltrat inflamator de tip acut (polimorfonucleare – PMN).

Gastritele cronice, mai frecvente decât cele acute, sunt diferite prin evoluție îndelungată (obișnuit progresivă pe forme atrofice) și histologic prin frecvența unui infiltrat inflamator cronic (predominant cu mononucleare).

Diagnostic

Pentru diagnosticul gastritelor, Sistemul Sydney a recomandat evaluarea *obligatorie a tipului endoscopic și histopatologic*, precum și indicarea *topografiei leziunilor* (antral, corporeal, difuz) și *etiologiei gastritei.*

Endoscopic se descrie aspectul macroscopic al mucoasei (eritem, friabilitate, exudate, eroziuni), aspectul pliurilor (hipertrofiate, aplatizate etc.); sunt descrise șapte tipuri:

1. *Gastrita eritemato-exudativă* caracterizată prin eritem, granularitate, exudat;
2. *Gastrita maculo-erozivă*: prezența de numeroase ulcerații, unele înconjurate de halou;
3. *Gastrita papulo-erozivă (varioliformă)*: numeroase papule ulcerate;
4. *Gastrita atrofică* caracterizată prin absența/ștergerea pliurilor și vizualizarea evidentă (clară) a desenului vascular;
5. *Gastrita hemoragică*: spoturi hemoragice, hemoragie difuză;
6. *Gastrita de reflux*: apare la pacienții cu stomac rezectat; eritemul pliurilor și refluxul biliar entero-gastric;
7. *Gastrita cu pliuri hipertrofice*: prezența pliurilor gastrice hipertofiate.

Histologic, termenii care intră în diagnostic sunt inflamația acută sau cronică, activitatea inflamatorie, atrofia, metaplazia intestinală și prezența *H. pylori.*

Etiologia – componenta etiologică trebuie precizată ori de câte ori este posibil (**Tabel I**)

Evaluarea histologică este obligatorie pentru diagnosticul gastritelor cronice și în formele speciale de gastrită; endoscopic se prelevează biopsii multiple de la nivelul leziunilor vizibile, prin toate porțiunile stomacului și din mucoasa aparent normală. Recomandarea este de prelevare a 2 biopsii din antru (A1, A2), una de la nivelul incizurii (A3) și 2 din corpul gastric (B1, B2).

GASTRITELE ACUTE

Endoscopic și *histologic* sunt recunoscute trei tipuri de gastrită acută: 1) gastrita acută hemoragică (erozivă); 2) gastrita cu *H. pylori*; 3) gastrita acută flegmonoasă.

Diagnosticul se stabilește în context clinic prin endoscopie digestivă superioară (EDS) (perete gastric îngroșat, edematos, non pliabil, cu eroziuni și roșeața pliurilor) cu biopsia mucoasei gastrice. Examenul radiologic baritat în dublu contrast evidențiază, indiferent de etiologia gastritei acute, următoarele modificări: 1) îngroșarea pliurilor (definită prin creșterea dimensiunilor > 5 mm); 2) nodularitatea mucoasei (noduli 1-3 mm, cu margini șterse, situați în special antral); 3) eroziuni liniare, însoțite de edem.

Tabel I. Sistemul Sydney Actualizat de clasificare a gastritelor și gastropatiilor (după Weinstein W.M., Hawkez C.J., Bosh J., *Clinical Gastro enterology and Hepatology*, Elsevier Mosby, 2005; Long Rg., Scott B.B., *Gastroenterology and Liver Disease*, Elsevier Mosby, 2005)

TIPUL DE GASTRITĂ/ SUBTIP	**FACTORI ETIOLOGICI**	**ALTE DENUMIRI (?)**
NONATROFICĂ	*H. Pylori*	Gastrită antrală superficială Gastrită cronică antrală Interstițial foliculară Hipersecretorie Tip B1
ATROFICĂ Autoimună Atrofic multifocală	Autoimunitatea Cross-rectivity cu antigene *H. Pylori* *H. Pylori* în asociere cu factori alimentari, de mediu și genetici (individuali)	Tip A1 Corporeal difuză Asociată cu anemie pernicioasă Tip B1, tip AB1 De mediu Metaplastică
FORME SPECIALE Gastropatia chimică Iradiere Limfocitică Eozinofilică Noninfecțioasă granulomatoasă Alte gastrite infecțioase	 Iritație chimică Bilă AINS/aspirină Alți factori Iradiere Mecanism imun Gluten Alergie (alimentară, alți alergeni) Sarcoidoză Boala Crohn Granulomatoză Wegner Substanțe străine Idiopatică Bacterii (altele decât *H.p*) Virusuri Fungi Paraziți	 Reactivă reflux AINS Tip C1 Varioliformă (aspect endoscopic) Boală celiacă asociată Alergică Flegmonoasă

Patogeneză

Factorii etiologici implicați acționează direct asupra mucoasei gastrice sau indirect, prin scăderea nivelului prostaglandinelor sau ischemie mucozală (imbalanță/dezechilibru între factorii de agresiune și cei de apărare).

Morfopatologie

Macroscopic, aspectul mucoasei este congestiv, cu ulcerații, eroziuni și hemoragii difuze. *Microscopic*: eroziuni/ulcerații, infiltrat inflamator de tip acut (polimorfonucleare) și microabcese.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt variabile, de la forme asimptomatice (majoritatea gastritelor de stres) la manifestări dispeptice necaracteristice (durere epigastrică, grețuri, vărsături etc.) și până la hemoragie digestivă superioară (HDS).

Diagnosticul pozitiv este sugerat de manifestările clinice (sindrom dispeptic, hemoragie digestivă superioară etc.) apărute într-un context dat (ingestie de alcool, AINS etc.) și precizat prin EDS și examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie.

Diagnosticul diferențial se face cu ulcerul AINS indus, gastrita cronică, cancerul gastric infiltrativ ulcerat, sifilisul gastric, gastrita virală.

Tratament

- Prostaglandine (Cytotec) 200 mg x 4/zi
- Sucralfat 1g x 4/zi
- Inhibitori de pompă de protoni (IPP) sau antagoniști H_2
- Tratamentul HDS obișnuit

Profilaxie

- Misoprostol sau IPP pentru gastrita eroziv-hemoragică;
- Sucralfat, antagoniști H_2 și IPP pentru gastrita de stres.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția gastritei acute eroziv-hemoragice este în funcție de factorii etiologici. Astfel, în cazul gastritei indusă de alcool sau medicamente, vindecarea se produce după întreruperea consumului.

Complicații

HDS este cea mai redutabilă complicație cu anemie secundară, uneori șoc hemoragic.

Prognosticul este, în interdependență cu factorii etiologici, bun în cazul gastritei alcoolice și medicamentoase, rezervat în cazul gastritei de stres complicată cu hemoragie digestivă severă.

GASTRITA ACUTĂ PRODUSĂ DE *H. PYLORI*

Definiție

Gastrita acută *H. pylori* pozitivă este definită printr-un infiltrat inflamator de tip acut și debut brusc al simptomelor digestive determinate de infecția cu *H. pylori.*

Epidemiologie

Incidența gastritei acute induse de *H. pylori* nu este cunoscută; cu siguranță, incidența este foarte ridicată, dar cazurile raportate sunt rare (doar un număr mic de bolnavi fiind investigați) și, în consecință, epidemiologia acestei afecțiuni este de tip ”iceberg”.

Morfologie

Congestia mucoasei antrale.

Histologic: infiltrat cu PMN.

Tablou clinic

Pacienții pot rămâne asimptomatici sau cu manifestări clinice minime. Simptomele sunt nespecifice: durere epigastrică, grețuri, vărsături.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza examenului endoscopic cu prelevarea de biopsii pe baza cărora se evidențiază coloniile de *H. pylori.*

Diagnosticul diferențial include alte forme de gastrită acută (alcool, AINS, stres etc.).

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția în cazul în care infecţia nu este tratată este, în majoritatea cazurilor, spre vindecarea inflamaţiei acute şi înlocuirea progresivă cu leziuni de gastrită cronică. Tratamentul de eradicare a infecției cu *H. Pylori* vindecă gastrita acută.

Prognosticul este excelent după tratamentul infecţiei.

GASTRITA FLEGMONOASĂ

Epidemiologie. Etiologie

Gastrita flegmonoasă este rară. Afecțiunea apare mai frecvent la bolnavii cu imunodeficiență (SIDA), alcoolici, vârstnici, la cei cu transplant de organe, sau tratați cu citostatice (după infecții gastrice), leziuni ale mucoasei gastrice (în timpul endoscopiei, polipectomiei, a unor intervenții chirurgicale). Germenii incriminați: *E. Coli, Botens Vulgaris, Clostridium perfringens*, streptococi, stafilococul auriu.

Patogeneză

Inflamația purulentă interesează cel mai adesea submucoasa, dar adesea se întinde la toate straturile stomacului. Dacă agentul etiologic *Clostridium perfringens* apare la o variantă a gastritei flegmonoase – gastrita emfizematoasă din cauza gazelor formate.

Morfopatologic

Macroscopic, stomacul este dilatat şi peretele gastric este îngroşat.

Microscopic, apare o infiltrație difuză cu puroi, zone de necroză, vase trombozate.

Tablou clinic

Simptomatologie severă și zgomotoasă, cu dureri epigastrice severe, grețuri, vărsături cu conținut purulent, stare generală alterată.

Diagnostic

Examenul radiologic, abdomenul pe gol, evidențiază prezența aerului în grosimea peretelui gastric în cazul gastritei emfizematoase.

Ecografic se poate evidenția îngroșarea peretelui gastric.

Agentul etiologic este evidențiat în hemoculturi sau la examenul bacteriologic al aparatului gastric.

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția poate fi severă cu apariția unor complicații severe: septicemie, hemoragie digestivă superioară, perforație, cu prognostic rezervat și mortalitate ridicată (peste 60% din cazuri).

Tratament

Antibiotice cu spectru larg, administrate conform antibiogramei.

Unele cazuri necesită gastrectomie parțială sau totală.

GASTRITA DE STRES

Se întâlnește în unitățile de terapie intensivă în capul politraumatismelor severe, arsuri extinse, leziuni ale sistemului nervos central, insuficiența multiorgan.

Diagnosticul este stabilit endoscopic.

Tratament: sucralfat (pentru profilaxie), inhibitori H2, IPP (inclusiv i.v.).

ESENȚIAL
- Gastritele acute sunt rare (cu excepția celor medicamentoase).
- Gastritele cronice sunt frecvente și în 80% din cazuri *datorate H. pylori.*
- Gastropatii – inflamație absentă sau minimă.

Lecturi recomandate

1. *Ghidul românesc*. http://old.ms.ro/index.php?pag=181&pg=3.
2. Malfertheiner P et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan; 66(1): 6-30.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Sindromul descris de Zollinger-Ellison în 1955 (S Z-E) este caracterizat prin triada *hipersecreţie acidă gastrică* severă, *ulcere peptice multiple* (rezistente la tratamentul standard, cu rată mare de recidivă) şi *tumoră endocrină-pancreatică* nonbetainsulară. Câţiva ani mai târziu s-a constat că hipersecreţia acido-gastrică şi ulcerele peptice sunt consecinţa excesului de gastrină secretată de tumora pancreatică sau extrapancreatică (duoden, stomac, jejun, hil splenic, ficat, ovar, ganglioni peripancreatici etc.) denumită *gastrinom.* Aproximativ 90% dintre gastrinoame se localizează în ”triunghiul gastrinomului” delimitat superior de confluenţa dintre canalul cistic şi coledoc inferior de unirea părţii a doua cu partea a treia a duodenului şi median de joncţiunea dintre gâtul şi corpul pancreasului. Gastrinoamele sunt unice sau multiple, chiar frecvent localizate în acelaşi organ, de dimensiuni mici (< 1 cm în momentul precizării diagnosticului; variate 0,1-2 cm).

Gastrinoamele pot fi clasificate în: *sporadice,* cu potenţial crescut de transformare malignă comparativ cu cele ereditare; *ereditare* prezente în > 60% în cadrul unei neoplazii endocrine multiple *(multiple endocrine neoplasia* – MEN1) caracterizată prin prezenţa tumorilor endocrine multiple interesând pancreasul, hipofiza, paratiroidele, tiroida şi corticosuprarenala.

Peste 50% dintre gastrinoame sunt maligne în momentul diagnosticului.

Epidemiologie. Fiziopatologie

Incidenţa sindromului Zollinger-Ellison nu este cunoscută (aproximativ 1/1.000.000 loc/an în ţările scandinave; 0,5/1.000.000/loc/an în Irlanda); reprezintă 0,1-1% din totalitatea UG/UD; este mai frecvent la bărbaţi decât la femei (raport 1,5-1,2:1), manifestările clinice (şi diagnosticul) obişnuit la vârsta cuprinsă între 30-50 de ani.

Hipersecreţia acidă gastrică şi ulcerul sunt consecinţa secreţiei crescute de gastrină determinate de gastrinom. Hipergastrinemia are două efecte principale: 1) hipersecreţia de acid clorhidric prin acţiune directă asupra receptorilor celulelor parietale; 2) creşterea masei celulelor parietale gastrice. Cantitatea mare (enormă) de secreţie acidă este responsabilă de manifestările clinice ale sindromului Zollinger-Ellison: ulcerele peptice şi diareea.

Tablou clinic

Simptomatologia clinică este asemănătoare în 90% din cazuri cu cea descrisă la UD (UG-UD), durerea fiind simptomul cel mai frecvent, dar este mai persistentă (severă) şi refractară la tratamentul medical (**Tabel I**); în aproximativ un sfert dintre cazuri, ulcerul prezintă localizări neobişnuite (esofag, a doua porţiune a duodenului, esofag, ileon; în 10% din cazuri ulcerele sunt multiple şi au o frecvenţă crescută a complicaţiilor (hemoragie, perforaţie, stenoză).

Diareea cu sau fără steatoree asociată este prezentă la 2/3 dintre pacienţi.

Pirozisul şi regurgitaţia acidă sunt frecvente şi nu răspund complet la terapia cu IPP.

Examenul obiectiv poate fi normal.

Tabel I. Caracteristicele ulcerului din sindromul Zollinger-Ellison

Număr	• Ulcere multiple
Localizare	• Ulcere cu localizări atipice în 25% din cazuri (jejun, postbulbare etc.)
Dimensiuni	• Ulcere gigante, cu diametrul > 2 cm
Răspuns la tratament	• Ulcere refractare la terapia standard
Recidivat	• Ulcere recidivante după terapia standard sau postoperator
Complicaţii	• Frecvenţă crescută a complicaţiilor (hemoragie, perforatie, stenoză)
Asocieri (alte, neobişnuit)	• Diaree ± steatoree
Debit acid bazal	• Debit acid bazal mult crescut (>15mEq/oră)
Infecţie Hp	• Absentă
Utilizarea AINS	• Absentă

Investigaţii (explorări diagnostice)

1. *Gastrinemia (gastrina serică) bazală* este crescută peste 150 µg/ml; o creştere de peste 1000 µg/ml într-o situaţie clinică sugestivă este virtual diagnostică pentru sindromul Zollinger-Ellison; este testul cel mai sensibil pentru diagnosticul sindromului Zollinger-Ellison.

Determinarea gastrinemiei serice stimulate indicată la pacienţii cu valori intermediare ale gastrinei serice bazale (150-1000 µg/ml) cu secretină (2 mg/kg corp, în bolus, i.v.) sau calciu gluconic (infuzie i.v., 5 mg/kg corp în timp de 3 ore) evidenţiază o creştere cu cel puţin 200 µg/ml, respectiv 400 µg/ml, peste valorile bazale.

Studiul secreţiei gastrice evidenţiază următoarele modificări: 1) volumul secretor gastric > 100 ml/h; 2) debitul acid bazal > 15 mEq/h. Întrucât glandele acido-secretoare gastrice sunt stimulate continuu şi maximal, secreţia acidă după stimularea maximală cu pentagastrină va fi puţin influenţată şi determinarea ei este rar folosită. În practică, un mare volum secretor gastric (>140 ml/h) şi un pH gastric < 2 sunt elemente înalt sugestive pentru diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison; pe de altă parte, un pH gastric > 3 exclude gastrinomul.

2. *EDS* pentru identificarea ulcerului şi a tumorilor localizate în stomac şi duodenul proximal.

3. Ecoendoscopia pentru evidenţierea (diagnosticarea tumorii primare şi particular în gastrinoamele pancreatice).

4. Tomografia computerizată (CT) ajută la localizarea tumorii primare şi evidenţierea metastazelor.

5. Rezonanţa magnetică (sensibilitate mai mică decât CT).

6. Ecografia abdominală (pentru metastazele hepatice, adenopatii, rar tumora primară).

7. *Somatostatin receptor scintigraphy* (SRS) este investigaţia cea mai sensibilă pentru identificarea tumorii primare şi metastazelor; SRS rămâne principala metodă imagistică pentru diagnosticul sindromului Zollinger-Ellison.

8. Arteriografia selectivă este rar utilizată.

9. Alte investigaţii: 1) cromogranina A serică (marker nespecific pentru tumorile neuroendocrine) are valori crescute în prezenţa gastrinomului; 2) calcemia (creşterea calciului seric obligă investigaţii pentru excluderea tumorilor de tipul MEN1).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de sindrom Zollinger-Ellison este stabilit în prezenţa următoarelor trei elemente: 1) ulcere peptice cu trăsături specifice (multiple, localizare neobişnuită, rezistente la tratamentul medical standard), însoţite de diaree (±steatoree); 2) hipergastrinemia (>1000µg/ml); 3) volum secretor gastric > 140ml/h, debit acid bazal (DAB) > 15mEq/h şi pH gastric < 2. Prezenţa şi localizarea tumorii primare (gastrinomului) se face prin metode imagistice (SRS, CT). Un algoritm pentru evaluarea pacientului suspectat de sindrom Zollinger-Ellison (gastrinom) este prezentat în **Fig. 1**.

Diagnosticul diferenţial este cel al UG/UD, al sindromului diareic şi al stărilor (afecţiunilor) clinice care evoluează cu hipergastrinemie (hiperplazia celulelor G antrale).

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia este variabilă, deseori infaustă, în momentul precizării diagnosticului majoritatea gastrinoamelor fiind maligne. Complicaţiile sunt cele ale

UG/UD (hemoragie, perforaţie, stenoză), la care se adaugă extensia (metastazarea) tumorii maligne. *Prognosticul* este în funcţie de transformarea malignă a gastrinomului (excelent la cei fără metastaze).

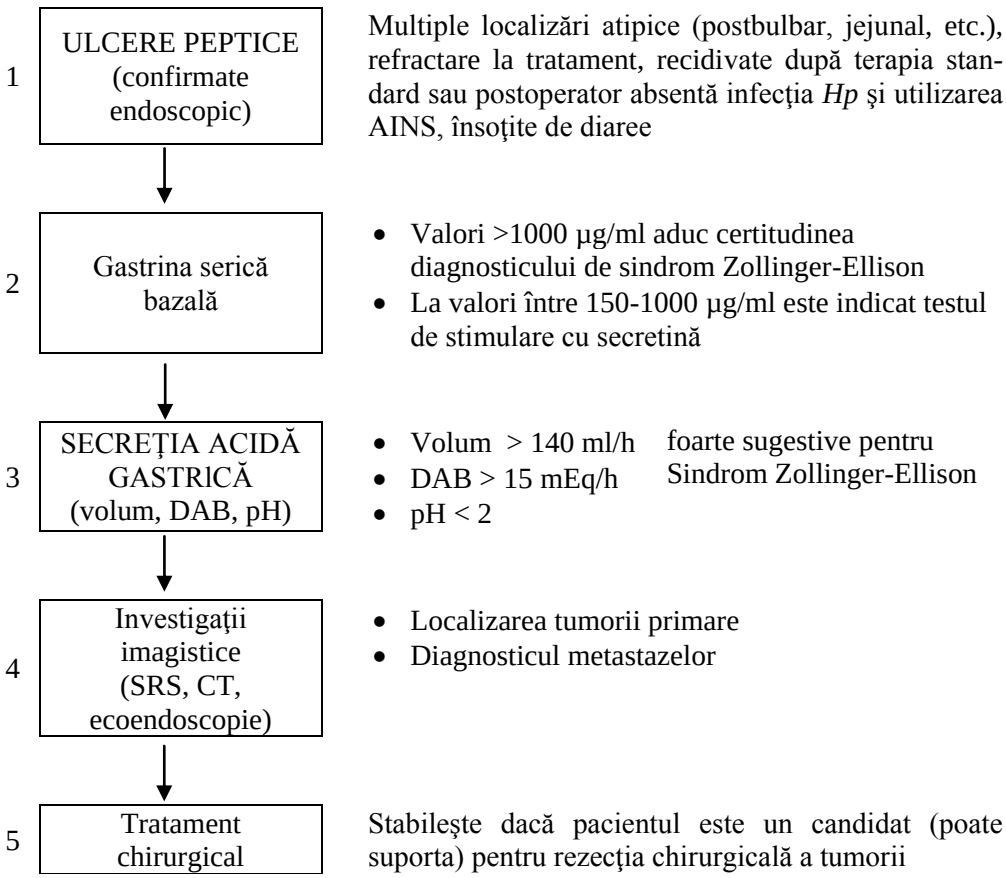

1
ULCERE PEPTICE (confirmate endoscopic)
Multiple localizări atipice (postbulbar, jejunal, etc.), refractare la tratament, recidivate după terapia standard sau postoperator absentă infecţia *Hp* şi utilizarea AINS, însoţite de diaree
2
Gastrina serică bazală
• Valori >1000 µg/ml aduc certitudinea diagnosticului de sindrom Zollinger-Ellison
• La valori între 150-1000 µg/ml este indicat testul de stimulare cu secretină
3
SECREŢIA ACIDĂ GASTRICĂ (volum, DAB, pH)
• Volum > 140 ml/h
• DAB > 15 mEq/h
• pH < 2
foarte sugestive pentru Sindrom Zollinger-Ellison
4
Investigaţii imagistice (SRS, CT, ecoendoscopie)
• Localizarea tumorii primare
• Diagnosticul metastazelor
5
Tratament chirurgical
Stabileşte dacă pacientul este un candidat (poate suporta) pentru rezecţia chirurgicală a tumorii

Fig. 1. Algoritm de evaluare a pacientului suspectat de Sindromul Zollinger-Ellison (gastrinom)

Tratament

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison are două obiective: 1) controlul (medical) al hipersecreţiei acide gastrice; 2) rezecţia chirurgicală a tumorii.

Tratamentul medical include administrarea de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) în doză de 60-80 mg/zi, până la vindecarea ulcerului (4-6 săptămâni) şi continuarea pe timp de 3 luni (ani) la pacienţii la care intervenţia chirurgicală este contraindicată sau tumora (gastrinomul) nu poate fi localizat.

Octeotidul (analog de somatostatină).

Tratamentul chirurgical cuprinde rezecţia tumorii.

Tratamentul adjuvant la cei cu boala în stadiul de metastaze în diverse organe s-a încercat, (fără succes) chimioterapia, interferonul.

Urmărirea pacientului după rezecţia chirurgicală pentru recidivă se face prin determinarea gastrinei serice la 3-6 luni postoperator şi apoi anual.

Administrarea de IPP trebuie continuată, obiectivul fiind menţinerea unui DAB < 10mEq/h înaintea administrării următoarei doze de IPP.

ERORI – a nu se stabili diagnosticul înainte de apariţia metastazelor.

Lecturi recomandate

1. Ghidurile europene : Gianfranco DF, Fave a Dik J. K , Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87.
2. Ramage JK, Davies AH, Ardill, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54; 1-16.

SUFERINŢELE STOMACULUI OPERAT

Carol STANCIU, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Intervenţia chirurgicală pentru ulcerul gastric (UG) sau ulcerul duodenal (UD) este urmată, în aproximativ 25% dintre bolnavii operaţi, de noi suferinţe mai mult sau mai puţin severe – şi aceasta este explicabil dacă ne gândim că actul operator implică serioase interferenţe cu anatomia şi fiziologia tractului digestiv superior. Termenul de stomac operat cuprinde toate manifestările care apar după intervenţia chirurgicală pe stomac (UG şi UD, cancer gastric etc.), dar în practică este folosit numai pentru cele apărute după operaţia pentru UG sau UD.

Clasificarea fizio-patologică a suferinţelor stomacului operat este redată în **Tabelul I.** Chirurgia gastrică, indiferent de tipul intervenţiei, perturbă una sau mai multe dintre funcţiile stomacului (secreţia de acid clorhidric, rezervor şi evacuare fracţionată a conţinutului alimentar).

Tabel I. Clasificarea fiziopatologică a suferinţelor stomacului operat

Cauze	**Consecinţe**	**Frecvenţa**	
1. *Ineficienţa actului chirurgical* - rezecţie sau vagotomie incomplete, sindrom Zollinger-Ellison	Ulcerul peptic postoperator	> 5%	Frecvente
2. *Tulburările motorii* (evacuarea rapidă a stomacului) - vagotomie, piloroplastie, antrectomie, rezecţie	Sindrom dumping (precoce şi tardiv) Sindrom diareic	> 5%	
3. *Refluxul duodeno-gastric* - piloroplastie, rezecţie	- Gastrita de bont - Cancerul de bont	> 5%	
4. *Tulburări metabolice de tip carenţial* (tulburări de digestie şi absorbţie)	• Denutriţia (casexia) • Osteopatia postgastrectomie • Anemia • Steatoreea	< 5% < 5%	Rare

ULCERUL PEPTIC POSTOPERATOR (ULCERUL RECURENT)

Frecvenţa ulcerului peptic postoperator variază mult între 1-50%, în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală (rezecţie gastrică subtotală 2/3, vagotomie cu antrectomie < 5%; vagotomie proximală 10-25%; gastroenteroanastomoză 40-50%), cel mai adesea apărând în primul an după intervenţia chirurgicală.

Etiopatogeneza. Cauzele ulcerului gastric anastomotic pot fi împărţite în trei grupe: a) *intervenţie chirurgicală inadecvată* (rezecţie gastrică insuficientă, vagotomie incompletă, ansă aferentă jejunală prea lungă) care nu a dus la îndepărtarea în întregime a factorului de agresiune clorhidropeptică; b) *hipersecreţie de acid clorhidric* datorită unui sindrom Zollinger-Ellison, hiperparatiroidism sau hiperplazie a celulelor G secretoare de gastrină (când antrul a fost păstrat): c) *medicaţie ulcerogenă* (aspirină, AINS).

Ulcerul apare mai frecvent la bărbaţi, în particular la cei tineri şi după chirurgia UD (> 90% din cazuri).

Morfopatologia ulcerului peptic postoperator nu diferă cu nimic de cea descrisă la UG şi UD. Locul său cel mai obişnuit este pe ansa eferentă la 1-2 cm mai jos de anastomoză. Ulcerul are mare tendinţă de penetrare şi de aderare la organele vecine.

Aspect clinic. Simptomul dominant este durerea epigastrică care, cu excepţia unor cazuri rare, prezintă caractere diferite faţă de cea descrisă la UG/UD, în sensul că este continuă (dispare periodicitatea) şi neinfluenţată de alimentaţie sau administrare de alcaline. Alte simptoame sunt greţurile, vărsăturile, diareea şi scăderea în greutate.

Examenul radiologic de cele mai multe ori nu reuşeşte să evidenţieze nişa din cauza deformării regiunii în care aceasta se găseşte în urma actului operator. Când nişa este totuşi evidenţiată, ea apare mai mare şi mai neregulată decât nişa ulceroasă obişnuită. *Endoscopia digestivă superioară* este investigaţia cea mai importantă pentru diagnostic, deşi în unele situaţii, ulcerul este dificil de pus în evidenţă chiar şi prin această metodă.

Diagnosticul, sugerat de simptomatologia clinică, se confirmă prin examen endoscopic (mai rar, radiologic).

Complicaţii. Perforaţia şi hemoragia digestivă sunt cele mai frecvente complicaţii. Mult mai rară este stenoza şi excepţională este fistula gastro-jejuno-colică.

Tratamentul medical include administrarea de inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol 40 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi, pantoprazol 40 mg/zi, esomeprazol 40 mg/zi) timp de 6-8 săptămâni. Dacă ulcerul nu se vindecă sau în cazul recidivei după tratament, este necesară intervenţia chirurgicală; se practică rezecţie sau rezecţie cu vagotomie.

GASTRITA DE REFLUX

Gastrita de reflux reprezintă afecţiunea caracterizată prin proces inflamator localizat la nivelul mucoasei stomacului restant, produsă de refluxul duodeno-gastric.

Apare mai frecvent după gastrectomia parţială tip Billroth II, cauza principală fiind probabil refluxul duodeno-gastric de bilă (acţiunea detergentă a sărurilor biliare şi a sucului pancreatic).

Simptomatologia clinică nu are nimic caracteristic şi se aseamănă cu cea descrisă la gastrita cronică. Pentru diagnostic, metoda cea mai bună este endoscopia (mucoasa edematoasă, congestionată, friabilă, uşor sângerândă la atingere) cu biopsie (modificări de gastrită cronică care, în evoluţie, conduc la instalarea gastritei atrofice cu metaplazie intestinală). Tratamentul este similar cu cel descris la gastrita cronică; în prezenţa *H. pylori*, se recomandă tratamentul de eradicare. În cazurile de simptomatologie severă este necesară intervenţia chirurgicală (anastomoză Roux-en-Y) pentru a elimina refluxul biliar. Tratamentul recomandat este cu IPP, anti-H2, prokinetice, antiacide ce conţin Al (leagă sărurile biliare), sucralfat (măreşte capacitatea de apărare a mucoasei gastrice).

SINDROMUL DUMPING

Sindromul dumping precoce

Patogeneza. Deşi s-au propus mai multe mecanisme pentru explicarea acestui sindrom, nici unul nu poate fi acceptat în întregime. Se pare totuşi că golirea rapidă a porţiunii din stomac rămasă după operaţie şi pătrunderea alimentelor (în special a soluţiilor hiperosmolare) în jejun produc distensia acestuia, care va fi intensificată şi de exudaţia intraluminală a lichidului din sectorul extracelular (secundară hiperosmolarităţii conţinutului jejunal). Distensia jejunală declanşează tuburări de hemodinamică, dintre care cea mai importantă este hipotensiunea cerebrală, care probabil împreună cu alţi factori determină eliberarea de substanţe vasoactive (serotonină, bradikinină, VIP, neurotensină, GIF) în circulaţie şi produc vasodilataţie periferică, flush facial şi diaree. Procesul de exudaţie intrajejunală duce la accelerarea tranzitului intestinal.

Sindromul dumping apare după intervenţii chirurgicale care afectează mecanismul antro-piloric (rezecţie, anastomoză gastro-jejunală, piloroplastie), dar mai frecvent după intervenţia chirurgicală de tip Reichel-Polya, îndeosebi la femei. Se apreciază că incidenţa generală a acestui sindrom se poate ridica până la aproximativ 25% dintre bolnavi în primele luni după gastroenteroanastomoză, dar scade la mai puţin de 5% după primul an de la operaţie.

Aspect clinic. Bolnavii prezintă spre sfârşitul mesei sau imediat după masă în grad variabil următoarele simptome: stări de lipotimie, senzaţie de sfârşeală, paloare, transpiraţii, tahicardie, borborisme, diaree, somnolenţă şi

necesitatea imperioasă de a lua poziţia culcat. Aceste simptome durează în medie o jumătate de oră.

Simptomatologia descrisă poate apare după primele 30-60 de minute de la ingestia alimentelor – *sindromul dumping precoce,* sau la 2-4 ore postprandial – *sindromul dumping tardiv.*

Diagnosticul pozitiv se bazează pe apariţia simptomelor clinice descrise la bolnavul cu stomac operat. Diagnosticul diferenţial se face cu alte suferinţe ale stomacului operat (gastrita de reflux, ulcerul recurent, sindromul de ansă aferentă etc.).

Investigaţii. Examenul radiologic baritat evidenţiază evacuarea rapidă a bontului gastric şi prezenţa bariului în ileon în mai puţin de 60 de minute.

Timpul de golire a stomacului se determină prin metode izotopice prin administrarea unui prânz standard marcat cu ^{99}Tc.

Tratament. Importanţă deosebită trebuie acordată tratamentului profilactic, deoarece sindromul odată instalat nu poate fi combătut printr-o medicaţie eficientă. Profilaxia începe în momentul efectuării actului operator şi constă în executarea, dacă este posibil, a unei rezecţii cu anastomoză termino-terminală gastro-duodenală, deci cu păstrarea duodenului în circuit. În primul an după operaţie, se indică bolnavului să elimine din alimentaţie laptele, dulciurile şi supele concentrate, să nu consume lichide în timpul meselor sau imediat dupa acestea, iar postprandial să stea culcat o jumătate de oră.

Tratamentul sindromului dumping deja instalat constă în: 1) prânzuri mici şi frecvente care să respecte regulile dietetice enunţate anterior cu scop profilactic; 2) reintervenţie chirurgicală, cu scopul repunerii duodenului în circuit, indicată la bolnavii cu simptome severe care persistă după mai mult de un an de la operaţia iniţială.

SINDROMUL CARENŢIAL

Gastrectomia parţială, prin modificările fiziopatologice pe care le antrenează (aclorhidrie urmată de tulburări în absorbţia fierului, vitaminelor etc.; tranzit intestinal accelerat; în unele cazuri, scoaterea duodenului din circuit şi astfel insuficienta utilizare a fermenţilor pancreato-biliari) duce mai devreme sau mai târziu la variate semne de malnutriţie.

Aspect clinic. Anemia, cel mai frecvent, de tip feripriv, este, de obicei, datorată absorbţiei deficiente de fier la bolnavii cu aclorhidrie şi duoden scos din circuit în urma gastrectomiei parţiale. Anemia megaloblastică prin deficit de vitamina B12 sau de acid folic este foarte rară după gastrectomia parţială.

Scăderea în greutate reprezintă manifestarea cea mai frecventă a sindromului carenţial şi poate fi moderată (5-6 kg). De obicei, la originea acesteia se află combinaţia dintre malabsorbţie şi o alimentaţie insuficientă (din cauza simptomelor digestive) la bolnavii gastrectomizaţi. Scăderea în greutate se întâlneşte mult mai frecvent după gastrectomie decât după vagotomie şi de aceea prima va fi evitată pe cât posibil la persoanele tinere.

Manifestări osoase – osteoporoza şi osteomalacia – sunt cauzate de tulburările de absorbţie a calciului, vitaminei D şi proteinelor, survenite după gastrectomie.

Carenţele vitaminice sunt diverse, dar rare (manifestări pelagroide, polinevrite).

Tratamentul este substitutiv şi va avea în vedere administrarea preparatelor de care este nevoie (fier, calciu, vitamine). În unele cazuri se poate recurge la intervenţie chirurgicală pentru repunerea duodenului în circuit.

SINDROMUL DUMPING TARDIV

La unii bolnavi cu stomac operat apare o simptomatologie clinică asemănătoare cu cea descrisă la sindromul dumping precoce, cu deosebirea că manifestările încep la 2-4 ore după mese. Cauza este probabil o creştere a sensibilităţii la insulină, pacientul prezentând semne de hipoglicemie (tremurături, ameţeli, cefalee, transpiraţie etc.). Testul de toleranţă la glucoză, efectuat la bolnavii gastrectomizaţi, arată o scădere rapidă a glicemiei, adesea sub nivelul valorii à jeun.

Patogeneza. Pătrunderea rapidă a chimului alimentar (bogat în glucide) în jejun şi absorbţia rapidă a glucidelor (glucozei) determină hiperglicemie, iar aceasta determină o secreţie excesivă de insulină (hiperinsulinism), a cărei consecinţă este hipoglicemia. La instalarea hiperinsulinismului participă şi secreţia anormală a unor hormoni de tipul enteroglucagonului.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomatologia postprandială descrisă (de dumping) apărută tardiv postprandial. Dozarea glicemiei permite evidenţierea celor două faze (hiper- şi hipoglicemie). *Diagnosticul diferenţial* include alte cauze (organice, iatrogene) de hipoglicemie.

Tratamentul hipoglicemiei tardive constă în regim alimentar bogat în proteine, sărac în glucide, cu excluderea glucidelor concentrate (ciocolată, zaharuri, siropuri, compoturi etc.).

Octreotidul (analog al somatostatinei) în doza de 50-100 micrograme x 2-3/zi cu 30 de minute înainte de mese, ameliorează simptomatologia prin inhibarea eliberării peptidelor vasoactive, reducerea secreţiei şi mobilităţii intestinale şi sindromul dumping tardiv, prin inhibarea eliberării de insulină. Rezultatele sunt bune pe termen scurt, dar tratamentul pe termen lung nu este evaluat.

Tratamentul chirurgical, indicat când cel medical este insuficient, iar simptomatologia este invalidantă, include următoarele tehnici:

- transformarea anastomozei Billroth II în Billroth I;
- interpoziţia unui segment scurt jejunal antiperistaltic între bontul gastric şi duoden.

SINDROMUL DE ANSĂ AFERENTĂ

Termenul de sindrom de ansă aferentă defineşte distensia anormală a ansei aferente la pacienţii cu rezecţie gastrică şi anastomoză gastrojejunală, distensie secundară acumulării în ansa aferentă a secreţiilor bilio-pancreatice şi a pătrunderii în ea a conţinutului gastric.

Din punct de vedere *clinic*, se caracterizează prin dureri în hipocondrul drept, uneori cu caracter colicativ, apariţia unei distensii epigastrice dureroase la aproximativ o oră dupa mese, urmată de vărsături explozive bilioase în cantitate abundentă, care ameliorează durerea. În mod obişnuit, aceste simptoame apar în crize o dată pe săptămână sau mai rar, deşi la un număr redus de bolnavi sunt frecvente şi invalidante.

Investigaţii. Examenul radiologic evidenţiază o ansă aferentă destinsă şi stagnarea bariului în ea ore/zile după ingestie.

Diagnosticul se stabileşte pe baza simptomatologiei clinice la un pacient cu rezecţie gastrică şi anastomoză gastrojejunală. Diagnosticul diferenţial: colică biliară, pancreatită etc.

Tratamentul, în cazurile cu simptoame persistente şi severe, constă în reintervenţie chirurgicală, tehnica cel mai des folosită fiind reconstrucţia de tipul Roux-en-Y. Când simptomele sunt uşoare, tratamentul se reduce la un regim alimentar cu mese mici şi frecvente, ingerate în decubit lateral stâng (pentru a se împiedica umplerea bontului duodenal), bogat în proteine şi cu excluderea alimentelor cu acţiune colecistokinetică.

DIAREEA

Toate tipurile de intervenţie chirurgicală pentru UG sau UD – şi particular vagotomia – sunt urmate de episoade de diaree cu durata de 1-3 zile în care bolnavul are 3-6 scaune apoase pe zi.

Etiopatogeneza. Diareea se întâlneşte după rezecţiile gastrice, dar mai frecvent după vagotomie (>60% în cea tronculară; <10% în cea selectivă). Mecanismele patogenice sunt multiple: golirea gastrică rapidă, hipersecreţia intestinală de apă şi electroliţi, accelerarea tranzitului intestinal.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte forme de diaree secundare infecţiilor microbiene sau parazitare, deficite enzimatice etc. Tratamentul, în general nesatisfăcător, cuprinde evitarea alimentelor la care bolnavul prezintă intoleranţă individuală şi administrarea de fosfat de codeină 30 mg x 3/zi, loperamid (Imodium), colestiramină.

CANCERUL DE BONT GASTRIC

Cancerul de bont gastric reprezintă consecinţa tardivă a rezecţiei gastrice pentru UG sau UD.

Etiopatogeneza. Apare mai frecvent după rezecţia gastrică cu anastomoză gastrojejunală tip Billroth II. Mecanismele patogenice nu sunt pe deplin

cunoscute, dar următorii factori au fost implicaţi: refluxul biliar care favorizează dezvoltarea gastritei atrofice, hipo-aclorhidria postoperatorie favorizează dezvoltarea florei microbiene anormale care transformă nitraţii alimentari în nitriţi, infecţie cu *H. pylori*.

Între momentul intervenţiei chirurgicale şi apariţia cancerului de bont există o perioadă de 15-20 ani.

Tablou clinic: dureri epigastrice persistente, greţuri şi vărsături, scădere în greutate, anemie.

Diagnosticul este stabilit endoscopic şi bioptic; de obicei, se stabileşte tardiv.

Tratamentul este numai chirurgical; rezultatele sunt dezamăgitoare.

Lecturi recomandate

1. Ministerul Sănătății, *Ghiduri clinice. Patologia stomacului operat*. [Internet, accesat August 2017-www.ms.ro/ghiduri-clinice].

CANCERUL GASTRIC

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Cadru nosologic

Cancerul gastric (CG) este o neoplazie cu punct de plecare din mucoasa gastrică şi întrucât adenocarcinomul reprezintă peste 95% din tumorile gastrice maligne, termenul de cancer gastric este atribuit acestui tip histologic.

Epidemiologie

Cancerul gastric reprezintă una dintre cele mai frecvente localizări viscerale ale tumorilor maligne, situându-se pe locul al doilea ca frecvenţă după cancerul bronhopulmonar. Aproape 1 milion de cazuri şi aproximativ acelaşi număr de decese se înregistrează anual pe glob (a doua cauză de deces prin cancer în lume, după cancerul bronhopulmonar).

Cancerul gastric se caracterizează printr-o mare variabilitate geografică, de la arii cu mortalitate scăzută de 6 decese/100.000 locuitori/an (America de Nord, Australia, Europa de Vest, Africa, India) la altele cu mortalitate crescută de peste 40 de decese/100.000 locuitori/an (Japonia, Chile, Costa Rica, Coreea de Sud şi fosta Uniune Sovietică).

În România sunt diagnosticate aproximativ 5.000 de cazuri noi anual şi aproape acelaşi număr de decese prin cancer gastric. Zonele cu mortalitate crescută sunt estul Transilvaniei (Covasna, Harghita), vestul Transilvaniei (Arad, Timiş), Bucureşti şi judeţul Teleorman. Din păcate, spre deosebire de alte ţări, în ţara noastră se constată menţinerea unei incidenţei generale relative ridicate (10,3/100.000 loc.), cu o mortalitate aproape egală. În anul 2005 a fost pentru prima data când în România mortalitatea prin cancer colorectal a depășit-o pe cea prin cancer gastric, indicând o tendinţă de modificare a balanţei dintre aceste două malignităţi.

Cancerul gastric afectează în special persoanele cu vârstă înaintată (80% din cazuri fiind diagnosticate în intervalul de vârstă 60-80 de ani) şi este mai frecvent la bărbaţi (raportul bărbaţi/femei este de 2/1).

În ultimele decade s-a constatat şi o modificare semnificativă a topografiei cancerului gastric: de la o predominanţă netă a localizării antrale în trecut, astăzi localizarea proximală (în apropierea cardiei) a egalat-o pe cea distală (din motive necunoscute, posibil scăderea prevalenţei infecţiei cu *H. pylori*).

Etiologie. Patogenie. Factori de risc

Cauza cancerului gastric, constatare valabilă şi pentru alte neoplazii, rămâne necunoscută, dar o serie de factori de risc (**Tabelul I**) care acţionează concomitent sau succesiv, sunt determinanţi:

Tabel I. Factori de risc pentru cancerul gastric

1. *Infecţia cu H. pylori*
2. *Alimentaţia:* - bogată în alimente conservate - cu conţinut exagerat de sare - săracă în fructe şi legume proaspete
3. *Factori genetici*: - rudele de gradul I ale pacienţilor cu cancer gastric - cancerul colorectal ereditar non-polipozic - polipoza adenomatoasă familială - grupul sanguin A
4. Condiţii asociate (”precanceroase”, ”premaligne”): - gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală - anemia Biermer - polipii gastrici adenomatoşi - stomacul rezecat pentru ulcer gastric/duodenal - boala Menetrier

1. *Alimentaţia.* Consumul de alimente: a) conservate prin sărare, uscare, afumare; b) cu conţinut exagerat de sare; c) cu conţinut crescut de nitraţi (inclusiv în apa de băut) care sunt transformaţi în nitriţi cu formare de compuşi N-nitroso-nitrosamide; d) sărace în fructe şi vegetale cu aport asfel scăzut în vitamina C (vitaminele C, E, beta-carotenul şi seleniul sunt consideraţi factori protectori).
2. *Infecţia cu Helicobacter pylori* (*H. pylori* este responsabilă de majoritatea cazurilor de cancer gastric - 75%). *H. pylori* a fost declarat de către OMS carcinogen de ordinul 1 pentru cancerul gastric. Riscul este semnificativ mai mare la cei infectaţi cu tulpinile virulente Cag A şi la cei cu infecţie veche (> 15 ani). Au fost propuse mai multe mecanisme posibile în carcinogeneza gastrică indusă de *H. pylori*; mecanismul major pare să fie inflamaţia cronică a celulelor epiteliale gastrice care determină în timp atrofia glandelor gastrice, metaplazie intestinală, displazie şi, în final, cancer gastric.
3. *Factori genetici.* În ansamblu, aproximativ 10% din cazurile de cancer gastric exprimă agregare familială. Au fost identificate mai multe anomalii genice, dar nici una nu pare suficientă şi nici necesară pentru dezvoltarea leziunii. Rudele de gradul 1 ale pacienţilor cu cancer gastric prezintă un risc de 2-3 ori mai ridicat de a dezvolta cancer gastric. Pacienţii cu cancer colorectal ereditar non-polipozic şi cei cu polipoză adenomatoasă familială prezintă un risc de dezvoltare a cancerului gastric de câteva ori (chiar 10 ori) mai crescut decât cel al populaţiei generale.
4. *Condiţii asociate* (”*stări precanceroase”, ”premaligne”*): în cadrul acestora, *displazia gastrică cu grad înalt* reprezintă etapa obligatorie în carcinogeneză. Supravegherea endoscopică (cu prelevarea de biopsii) este obligatorie în cadrul acestor condiţii pentru depistarea precoce a cancerului gastric.

a) *Gastrita cronică atrofică* se asociază cu un risc de aproximativ 6 ori mai mare de dezvoltare a cancerului gastric. Se cunosc două forme de gastrită atrofică:
   1) *gastrita atrofică multifocală,* mai frecventă, secundară infecţiei cu *H. pylori*, care determină scăderea secreţiei acide gastrice (hipo-aclorhidrie) şi se asociază cu metaplazie intestinală;
   2) *gastrita atrofică difuză corporeală,* mai rară, localizată la corp şi fornix (aria celulelor parietale), se asociază cu anemia pernicioasă şi prezintă un risc dublu de cancer gastric faţă de populaţia generală şi un risc mai crescut pentru tumori carcinoide.
b) *Boala Ménétrier* pare să fie un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului gastric, dar o relaţie strânsă între aceste două boli este dificil de stabilit având în vedere raritatea bolii Menetrier.
c) *Polipii gastrici adenomatoşi*
d) *Statusul postgastrectomie.* Riscul de dezvoltare a cancerului gastric apare după 20 de ani de la intervenţia chirurgicală efectuată pentru ulcer gastric/duodenal. Localizarea obişnuită a cancerului este la nivelul sau în apropierea anastomozelor chirurgicale; mecanismul dezvoltării leziunii maligne nu este pe deplin lămurit (hipoclorhidria, refluxul cronic al sărurilor biliare şi enzimelor pancreatice, atrofia mucoasei bontului gastric sunt posibili factori). Tehnica chirurgicală pare a avea un rol important: Billroth II (asociată mai frecvent cu reflux biliar) predispune de 4 ori mai frecvent la dezvoltarea cancerului gastric decât Billroth I.
e) *Ulcerul gastric.* Studii recente arată un risc crescut de 1,8 ori pentru pacienţii diagnosticaţi cu ulcer gastric de a dezvolta cancer gastric.

Modelul Coreea reprezintă conceptul actual cel mai admis de patogeneza cancerului gastric de tip intestinal (explică mai puţin patogeneza cancerului gastric de tip difuz), pornindu-se de la infecţia cu *H. pylori* cu gastrită superficială şi trecerea succesivă la gastrita cronică atrofică → metaplazie intestinală → displazie şi, în final, cancer gastric.

Morfopatologie. Peste 90% din cancerele gastrice sunt adenocarcinoame. În **Tabelul II** sunt prezentate diferitele forme posibile.

Tablou clinic

Cancerul gastric incipient (CGI) (precoce) se defineşte prin limitarea procesului tumoral la nivelul mucoasei, cu sau fără metastaze ganglionare.

În majoritatea cazurilor, cancerul gastric incipient este asimptomatic (descoperire endoscopică în cadrul programelor de screening) sau se prezintă ca un sindrom dispeptic. Examenul clinic este de regulă negativ.

Diagnosticul de cancer gastric incipient este precizat endoscopic şi bioptic şi se bazează pe o rată crescută de suspiciune la pacienţii cu sindrom dispeptic şi vârsta peste 40 de ani.

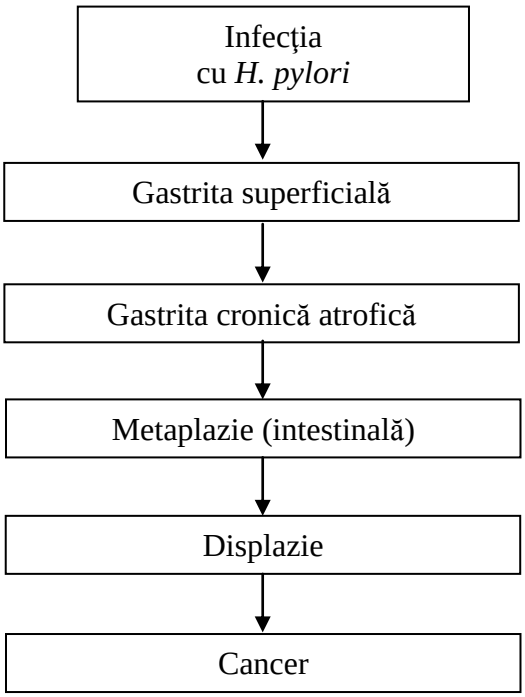


Fig. 1. Reprezentarea schematică
a patogenezei cancerului gastric (Modelul Coreea)

Cancerul gastric avansat (CGA) se caracterizează printr-un polimorfism simptomatic care poate fi sistematizat în următoarele sindroame (manifestări):

- sindrom dispeptic: senzaţie de plenitudine postprandială, saţietate precoce, dureri epigastrice, greţuri, anorexie (iniţial selectivă pentru carne), tulburări de tranzit;
- sindrom de tip ulceros: durere epigastrică instalată postprandial precoce, apare zilnic, după fiecare masă (uneori calmată de alimentaţie, însă de cele mai multe ori *nu),* asociată cu scădere în greutate, durerea nu este ameliorată la antiacide sau vărsătură;
- sindrom de tip obstructiv: disfagia (localizarea cardio-tuberozitară), vărsături alimentare repetate zilnice (localizare antrală);
- sindroame datorate complicaţiilor: hemoragie digestivă superioară sub formă de melenă (frecvent) sau hematemeză (rar), perforaţie (rar), invazie în organele vecine (fistule gastrocolice: vărsături fecaloide sau apariţia în scaun a alimentelor nedigerate, recent ingerate), metastaze hepatice (hepatomegalie asociată frecvent cu icter), peritoneale (ascita), ganglionare etc.
- sindrom paraneoplazic: tromboflebită superficială recurentă (sindrom Trousseau), dermatomiozite, keratoză verucoasă şi pruriginoasă brusc instalată (semnul Leser-Trelat), *acanthosis nigricans,* neuropatii, osteoartropatia hipertrofică, sindrom nefrotic, coagulare intravasculară diseminată, tulburări psihice (mnezice, de comportament, stări confuzive).

Examenul obiectiv poate releva*:*

- scădere ponderală (până la caşexie);
- paloare (secundară anemiei cu multiple mecanisme: hemoragie digestivă superioară, gastrită atrofică sau anemie Biermer, hemoliză etc);
- masă tumorală palpabilă în epigastru;
- masă tumorală palpabilă în fundul de sac Douglas (semn Blumer);
- adenopatie supraclaviculară stângă (ganglionul Virchow-Troisier) şi axilară anterioară stângă (ganglionul Irish);
- hepatomegalie cu suprafaţă neregulată (metastaze hepatice);
- splenomegalie (invazia axului spleno-portal şi hipertensiune portală segmentară);
- metastaze ovariene, de obicei bilaterale (tumora Kruckenberg);
- metastaze pleuro-pulmonare;
- metastaze la nivelul sistemului nervos central;
- infiltrare ombilicală (nodul sister Joseph's), epidimală sau testiculară.

Investigaţii paraclinice

Examenele de laborator. Hemoleucograma poate indica o anemie feriprivă,VSH de obicei este crescut, testele hepatice anormale pot sugera prezenţa metastazelor hepatice.

Examenul radiologic. Examenul radiologic baritat este din ce în ce mai puţin folosit cu viză diagnostică (deoarece pentru un orice aspect radiologic sugestiv pentru cancerul gastric trebuie efectuată examinarea endoscopică cu prelevare de biopsii). Examenul radiologic evidenţiază în cancerul gastric trei aspecte distincte: nişă, lacună şi infiltraţie.

Cancerul gastric incipient: aspectele radiologice sunt în funcţie de formele descrise: nişă (încastrată sau cu aspect benign) în formă ulcerată, defect de umplere, lacuna, în formă vegetantă şi rigiditate segmentară în cea infiltrativă.

Cancerul gastric avansat:

a) forma ulcerată (ulcerativă) – nişă cu margini neregulate, cu dimensiuni mari (>2 cm), ”încastrată”, cu pliuri care se opresc la distanţă de nişă;

b) *forma vegetantă* – imagine lacunară, anfractuoasă, de mari dimensiuni.

c) *forma infiltrativă:* rigiditate localizată sau generalizată (linita plastică), aspect de tub inextensibil.

Examenul endoscopic reprezintă explorarea esenţială pentru diagnosticul de cancer gastric atât în fazele incipiente, cât şi în cele avansate.

Cancerul gastric incipient (CGI). Conform clasificării endoscopice a cancerului gastric incipient făcută de Societatea Japoneză pentru Studiul Cancerului Gastric, se pot întâlni următoarele tipuri:

- *Tipul I* (*polipoid*) caracterizat prin supradenivelarea peste 5 mm faţă de planul mucoasei învecinate; diagnosticul diferenţial se face cu polipul

benign; obligatoriu pentru diagnostic este examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie sau, ideal, al produsului de polipectomie;

- *Tipul II* (*plat*) este dificil de vizualizat endoscopic deoarece modificarea mucoasei este minimă; subtipul IIa (superficial-elevat) se caracterizează printr-o uşoară supradenivelare faţă de planul mucoasei, subtipul IIb (superficial-plat) constă doar în modificarea de culoare a mucoasei (rar diagnosticat din cauza dificultăţilor de evidenţiere); subtipul IIc (superficial-deprimat) – subdenivelat, apare ca o eroziune sau ulceraţie cu margini neregulate sau ca o cicatrice retractilă;
- *Tipul III* (*excavat*): aspect de ulcer malign.

Tehnicile de cromoendoscopie ajută la diagnosticarea cancerului gastric incipient.

Cancerul gastric avansat. Formele avansate de cancer gastric, conform clasificării Borrmann, sunt următoarele:

- *tipul I vegetant*: aspectul macroscopic este al unei mase vegetante, polipoide, destul de bine delimitată, cu aspect conopidiform, friabilă. Acest tip reprezintă 3-20 % din cancerele gastrice şi 30% din supravieţuitorii la 5 ani. Localizarea este frecventă la nivelul corpului gastric;
- *tipul II ulcerat*: masă circumscrisă, relativ bine delimitată, ulcerată, cu baza elevată în raport cu restul (”în farfurie”, ”chiuvetă”); aspectul ulceraţiei gri-murdară sugerează necroză;
- *tipul III infiltrativ-ulcerat:* proliferare malignă slab delimitată, ulcerată, cu caractere infiltrative, pliuri infiltrate, rigide, modificări de culoare, ulceraţii centrale şi uneori periferice;
- *tipul IV infiltrativ* (linita plastică): tumora infiltrativă cu dezvoltare predominant submucoasă, cu posibile arii de ulceraţii; dezvoltarea predominant submucoasă o face deseori dificil de recunoscut. Absenţa distensibilităţii, rigiditatea pliurilor, lipsa peristalticii trebuie să atragă atenţia.

Examenul endoscopic stabileşte tipul macroscopic, localizarea leziunii şi permite prelevarea de biopsii prin care se va defini tipul de carcinom şi gradul de diferenţiere. Se recoltează 6-8 biopsii din marginile leziunii şi din centrul craterului în caz de leziune ulcerativă (atenţie, prelevarea numai din interiorul craterului poate da rezultate fals negative prin recoltarea/obţinerea doar a unui material necrozat); în linita plastică se prelevează biopsii repetate în acelaşi loc (pentru a ajunge cât mai profund în peretele gastric).

Examenul endoscopic permite, de asemenea, prelevarea de probe citologice (prin periaj) care pot evidenţia celulele maligne.

Examenul histopatologic este esenţial pentru diagnosticul de cancer gastric. Peste 90% sunt adenocarcinoame cu diferite forme de diferenţiere. Dintre numeroasele clasificări pe criterii histologice ale cancerului gastric, clasificarea OMS se foloseşte frecvent (**Tabel II**).

Tabel II. Clasificarea OMS a cancerului gastric după tipul histologic

Adenocarcinom	tubular
	papilar
	mucinos
	cu celule în inel cu pecete
Carcinom	adenoscuamos
	epidermoid
	cu celule mici
	nediferenţiat

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv în cazurile avansate se bazează pe examenul clinic şi radiologic (nu obligatoriu), confirmarea diagnosticului fiind făcută prin endoscopie digestivă superioară (EDS) cu biopsii multiple şi examen histopatologic.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rând cu ulcer gastric (UG) benign pe baza criteriilor radiologice şi endoscopice, cancer pancreatic şi de colon transvers, tumori retroperitoneale, diagnosticul fiind tranşat prin examen endoscopic.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Evoluţia cancerului gastric netratat este inevitabilă spre deces.

Complicaţiile sunt numeroase şi se pot clasifica în:

a) *mecanice,* în funcţie de localizarea tumorii (cardială, mediogastrică sau antrală) cu sindrom obstructiv proximal (disfagie) sau distal (vărsături);

b) *hemoragice* (acute sau cronice) şi instalarea anemiei posthemoragice acute şi, respectiv, a anemiei feriprive;

c) perforaţia/penetrarea în organele vecine cu realizarea de fistule (gastro-colice);

d) *metastatice* (ovariene, hepatice, pulmonare, cerebrale etc.).

Prognosticul este în funcţie de stadiul leziunii (incipient sau avansat), vârsta pacienţilor (tinerii au prognostic mai sever), localizarea tumorii (antrală → prognostic mai bun), tipul histologic şi gradul de diferenţiere. Pentru cancerul gastric incipient, supravieţuirea la 5 ani depăşeşte 90%, dar pentru cel avansat supravieţuirea la 5 ani este mai mică de 10%.

Stadializarea cancerului gastric

Stadializarea cancerului gastric este obligatorie pentru toţi pacienţii în vederea planificării strategiei terapeutice optime în raport cu extensia afecţiunii.

Pentru stadializarea cancerului gastric se aplică sistemul TNM (T-tumora primară; N-nodulii (ganglionii) limfatici regionali; M-metastaze la distanţă). Următoarele metode de explorare sunt folosite pentru stadializare:

- ecografia abdominală (cea mai la îndemână) pentru evaluarea adenopatiilor loco-regionale (lombo-aortice) şi metastazelor hepatice;
- ecoendoscopia destinată evaluării extensiei loco-regionale şi adenopatiilor loco-regionale;
- tomografia computerizată (de preferat CT spiral) pentru evidenţierea metastazelor la distanţă (pulmonare, hepatice, peritoneale etc.);
- rezonanţa magnetică: nu este superioară CT spiral în stadializarea cancerului gastric;
- laparoscopia: când există suspiciunea de diseminare peritoneală (ascită), dar CT nu evidenţiază metastazele.

Stadializarea cancerului gastric se bazează pe sistemul TNM elaborat (revizuit) de AJCC (American Joint Committe on Cancer) împreună cu UICC (Union International Centre le Cancer) definit de trei factori: profunzimea invaziei tumorii primare (T), adenopatiile (N) şi metastazele la distanţă (M).

Stadializarea TNM a AJCC pentru cancerul gastric

Tumoră primară (T)

Tx - tumora primară nu poate fi evaluată
To - fără dovada tumorii primare
Tis - carcinom *in situ:* tumoră intraepitelială fără invazia laminei propria
Tl - tumora invadează mucoasa sau submucoasa (echivalent ”cancer gastric precoce”)
T2 - tumora invadează musculara propria sau subseroasa:
T2a - tumora invadează musculara propria
T2b - tumora invadează subseroasa
T3 - tumora penetrează seroasa (peritoneul visceral), fără invazia structurilor adiacente
T4 - tumora invadează structurile adiacente

Limfonoduli (ganglioni) regionali (N)

Nx - ganglionii regionali nu pot fi evaluaţi
N0 - fără metastaze ganglionare regionale
Nl - metastaze în 1-6 ganglioni regionali
N2 - metastaze în 7-15 ganglioni regionali
N3 - metastaze în peste 15 ganglioni regionali

Metastaze la distanţă (M)

Mx - metastazele la distanţă nu pot fi evaluate
M0 - fără metastaze la distanţă
Ml - cu metastaze la distanţă

Pe baza sistemului TNM s-a stabilitt următoarea stadializare a cancerului gastric:

- stadiul 0: TisN0M0
- stadiul I: T1N0M0
- stadiul II: T2-3N0M0
- stadiul III: T1-3N1-2M0
- stadiul IV: T1-3N3M0 sau T4, oricare N, M0 sau oricare T, oricare N, M1

Depistarea cancerului gastric incipient

Pentru depistarea cancerului gastric incipient se folosesc două metode:

1. *Screening-ul de masă,* indicat numai în ariile geografice cu risc crescut pentru cancer gastric (Japonia), prin examen endoscopic şi bioptic a populaţiei asimptomatice cu risc standard. Un asemenea *screening* efectuat în Japonia a dus la o rată de diagnostic a cancerului gastric incipient de 40% din cazurile nou diagnosticate de cancer gastric. Nu este indicat în nicio altă regiune a lumii.

2. *Supravegherea individuală endoscopică* a persoanelor cu risc crescut pentru cancer gastric (pacienţii cu gastrită Menetrier, stomac rezecat pentru o afecţiune benignă sau malignă, adenoame gastrice), recomandată în ariile geografice cu incidenţă redusă/moderată; intervalul de urmărire nu este standardizat.

Tratament

Tratamentul chirurgical este principala modalitate terapeutică atât în scop curativ, cât şi paleativ.

În *cancerul gastric localizat* sau *local avansat* (fără metastaze la distanţă) se practică rezecţia gastrică cu intenţie curativă şi limfadenectomie. Tehnica aplicată ţine seama (de mărimea/extensia) în special de localizarea tumorii, decizia fiind luată numai în momentul laparotomiei, când se apreciază rezecabilitatea tumorii.

La pacienţii cu cancer gastric cu localizare proximală se practică gastrectomia totală, cu diverse tehnici de restabilire a continuităţii digestive (esoduodenoanastomoză, interpoziţia esoduodenală a unui segment de tub digestiv – ansă jejunală, segment de colon transvers etc. – cea mai frecvent utilizată fiind reconstrucţia prin anastomoză Roux-en-Y), iar la cei cu localizare distală (antrală) se face gastrectomie subtotală, restabilirea continuităţii digestive făcându-se prin anastomoză de tip Billroth II.

La aproximativ jumătate dintre pacienţii cu cancer gastric limitat locoregional nu se poate aplica rezecţia curativă.

Radicalitatea actului chirurgical a fost definită de American Joint Committe on Cancer prin cantitatea de ţesut tumoral restant postoperator: R0 - absenţa neoplasmului macroscopic sau microscopic la nivelul marginilor de rezecţie (margini negative); R1 - neoplasm rezidual depistat microscopic

(margini pozitive); R2 - neoplasm rezidual depistat macroscopic (margini pozitive). Tehnica folosită în Japonia (dar şi în unele centre din Europa) are în vedere amploarea limfadenectomiei (propusă de Japanese Research Society for Gastric Cancer): D1 - rezecţia gastrică cu limfadenectomia staţiei I; D2 - rezecţie gastrică cu limfadenectomia staţiei I şi II (ganglionii perigastrici şi ai axului celiac); D3 - rezecţie gastrică cu limfadenectomia staţiei I, II, III.

Pentru cancerul gastric din stadiile I-III chirurgia are viză curativă.

În *cancerul gastric avansat (diseminat) stadiul IV* – cu metastaze la distanţă, chirurgia are doar rol paleativ: rezecţii gastrice (gastrectomii subtotale), gastroenteroanastomoză, gastrostomie etc.

Terapia adjuvantă* (*complementară*) *asociată tratamentului chirurgical:

- chimioterapia adjuvantă (post-operatorie);
- chimio-radioterapia adjuvantă (post-operatorie).

Chimioterapia paleativă pentru pacienţii cu metastaze. Sunt recomandate diverse scheme, cu rezultate descurajante.

Tratamentul endoscopic. Rezecţia endoscopică a mucoasei (*endoscopic mucosal resection*) s-a dovedit o metodă eficientă şi suficientă pentru cancerul gastric limitat la nivelul mucoasei.

Tratamente endoscopice paleative de tipul rezecţiilor de tunelizare a tumorii cu Argon, Laser, dilatări, stentări sau hemostatice prin sclerozare, clipare, sunt recomandate pentru ameliorarea simptomatologiei.

Lecturi recomandate

1. Ministerul Sănătății, *Ghiduri clinice. Cancerul gastric* [Internet, accesat August 2017- www.ms.ro/ghiduri-clinice].
2. E. C. Smyth, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016.
3. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol*. 2013; 107: 230-236.
4. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, Morita R, Yoshida Y *et al*. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 3927-3937.

HEMORAGIILE DIGESTIVE

Camelia COJOCARIU

Cadru nosologic

Hemoragia digestivă reprezintă exteriorizarea de sânge pe cale digestivă determinată de leziuni ale tractului digestiv de la nivelul cavității orale până la nivelul orificiului anal. În funcție de nivelul leziunii hemoragiile digestive pot fi superioare (HDS) (determinate de leziuni ale segmentelor digestive situate între joncțiunea faringoesofagiană și cea duodenojejunală delimitată de ligamentul lui Treitz) sau inferioare (HDI) (cu orice sursă de sângerare situată inferior unghiului Treitz).

Exteriorizarea de sânge de la nivelul tractului digestiv se poate exprima prin:

- *hematemeză* (vărsătură cu sânge);
- *melenă* (scaune negre, moi, lucioase, ca păcura, miros caracteristic);
- *hematochezie* (sânge parțial digerat);
- *rectoragie* (sânge roșu);
- *hemoragii oculte.*

Analiza acestor manifestări este foarte importantă pentru abordarea practică a pacientului cu hemoragie digestivă (HD) și trebuiesc recunoscute din primii ani de formare medicală, indiferent de specializare, deoarece hemoragiile acute constituie urgență majoră.

Interpretarea corectă a acestor simptome ne poate orienta asupra sediului hemoragiei.

Din punct de vedere clinic HD pot fi *acute* (exprimate prin hematemeză, melenă, hematochezie, rectoragie) sau *cronice* (exprimate prin hemoragii oculte / simptomele unei anemii feriprive cronice).

Hematemeza (vărsătură cu sânge*)* reprezintă exteriorizarea de sânge prin cavitatea bucală după efort de vărsătură; aspectul hematemezei ne poate orienta de multe ori asupra cauzei/severității HD, deoarece caracterele acesteia depind de mărimea sângerării şi de durata stagnării sângelui în stomac: vărsătura cu sânge roşu, cheaguri înseamnă sângerare mare, recentă (frecvent variceală/arterială), în timp ce hematemeza cu sânge roşu închis/brun sau aspect de zaț de cafea semnifică de regulă HD minimă/oprită în momentul evaluării.

Acest simptom trebuie diferențiat de alte cauze de exteriorizare de sânge la nivelul cavității bucale: gingivoragii, hemoptizie, epistaxis înghițit; examenul cavității bucale, al foselor nazale (cruste hematice) şi anamneza atentă ajută de regulă la diferențierea hematemezei de aceste simptome.

Prezența hematemezei (corect evaluată) confirmă HDS.

Melena reprezintă eliminarea de scaune negre, moi, lucioase, aderente şi rău mirositoare (scaune cu aspect de păcură, smoală). Se estimează că o sângerare de cel puțin 50 ml este suficientă pentru apariția unui scaun melenic. Melena trebuie diferențiată de scaunele negre (cu tentă verzuie, cenușie) care pot apare după administrarea de medicamente care conțin fier, bismut, sau ingestia de alimente diverse: spanac, afine, struguri negri, sfeclă roşie etc.

În cazul în care exteriorizarea HD este doar prin melenă, sursa sângerării poate fi superioară sau inferioară.

Hematochezia înseamnă exteriorizarea prin scaun de sânge parțial digerat; scaunul are culoare roşiatică, cu aspect de vişină putredă. Culoarea scaunului este variabilă, în funcție de locul sângerării: roşu deschis (leziuni la nivelul colonului descendent), roşu închis (leziuni la nivelul colonului ascendent/ transvers), roşu/negru (leziuni la nivelul colonului ascendent, cecului, intestinului subțire). În ultimul caz se impune diferențierea de melenă: hematochezia nu are aspect lucios, nu este aderentă şi de regulă există o zonă roşie în jurul scaunului.

Hematochezia poate semnifica HDI dar şi HDS abundentă cu un tranzit intestinal accelerat.

Rectoragia reprezintă exteriorizarea de sânge roşu pe cale anală. Este determinată de obicei de leziuni anorectale şi anamneza atentă poate orienta de multe ori asupra etiologiei. Rectoragia este expresia HDI.

Hemoragiile oculte sunt expresia sângerărilor digestive cronice, minime (evidențiate doar paraclinic), determinate de leziuni ale tractului digestiv superior sau inferior. Manifestarea clinică obişnuită este cea a anemiei feriprive.

Epidemiologie

HD reprezintă una dintre urgențele majore din gastroenterologie şi continuă să fie unul dintre motivele principale de spitalizare, incidența fiind 120-130/100.000/loc./an.

În ultimii ani s-au făcut progrese semnificative în tratamentul HD, dar mortalitatea a rămas relativ constantă. Lipsa ameliorării prognosticului în HD este determinată cel mai probabil de creşterea duratei de viață a populației, cu complicațiile cardiovasculare asociatei vârstei, precum şi de incidența în creştere a bolilor hepatice, neoplazice.

Diagnostic

HD este una dintre urgențele majore din gastroenterologie, iar diagnosticul trebuie stabilit cât mai rapid. Strategia diagnostică necesită clarificarea urgentă a următoarelor aspecte:

- ***diagnostic pozitiv*** – recunoaşterea HD este simplă atunci când exteriorizarea de sânge este evidentă (pacientul exprimă hematemeză, melenă la consult). În cazurile în care diagnosticul este incert se recomandă plasarea sondei nazogastrice şi efecuarea tuşeului rectal; anamneza atentă trebuie să excludă alte cauze de exteriorizare de sânge (hemoragii orofaringiene, epistaxis, gingivoragii, hemoptizii)

- ***stabilirea sediului HD*** – trebuie stabilit dacă HD este superioară sau inferioară. Hematemeza semnifică sigur HDS, rectoragia (corect evaluată) înseamnă HDI. Pentru celelate cazuri (melenă, hematochezie) plasarea sondei nazogastrice este foarte utilă: absența sângelui pe sondă exclude sigur sângerarea de la nivelul esofagului și stomacului (nu exclude sângerarea de la nivelul duodenului dacă sângele nu refluează în stomac); în mod practic sonda nazogastrică trebuie aplicată în toate cazurile cu suspiciune de HD (indiferent de posibila etiologie, chiar variceală) deoarece permite spălarea și evacuarea conținutului gastric, facilitând evaluarea endoscopică. Aspectul aspiratului gastric orientează și asupra severității hemoragiei: aspectul în ”zaț de cafea” semnifică sângerare recentă, oprită, în timp ce aspiratul roșu arată o sângerare activă.

- ***evaluarea gravității HD –*** este esențială pentru stabilirea conduitei terapeutice: urgență majoră/nu. Gravitatea HD este determinată de cantitatea de sânge pierdut, care poate fi evaluată prin anamneză, parametrii hemodinamici și biologici.

Anamneza – evaluarea de către pacient a cantității de sânge pierdută este de cele mai multe ori înșelătoare (pacienții exagerează de cele mai multe ori, din motive subiective). Mai important este aspectul sângelui și modul de exteriorizare: hematemeza – sânge roșu (hemoragie activă) sau zaț de cafea (hemoragie oprită), hematochezia – sânge roșu sau melenă.

Parametrii hemodinamici – evaluare puls, tensiune arterială (TA) la fiecare 30 min, examen tegumente, mucoase, extremități.

Parametrii biologici – anemie posthemoragică; la analiza hemogramei în urgență trebuie să avem în vedere că valoarea Hb este fals crescută datorită hemoconcentrației.

Interpretarea acestor parametri trebuie făcută în funcție de vârstă (pacienții tineri pot tolera pierderi mari de sânge, pacienții vârstnici au toleranță hemodinamică redusă datorită bolilor coronariene asociate) și de nivelul anterior al hemoglobinei (pacienții pot tolera anemii foarte severe atunci când HD apare pe fondul unei anemii cronice).

Datele clinice și de laborator apreciază severitatea HD ca fiind ușoară (clasa I), medie (clasa II-III), severă (clasa IV) (**Tabelul I**).

În momentul în care evaluăm severitatea HD trebuie să apreciem și *factorii prognostici* privind evoluția și mortalitatea HD cu risc crescut sau redus. Factorii cu risc crescut de evoluție nefavorabilă sunt reprezentați de: vârstă (mortalitate crescută la pacienții peste 60 ani, care de obicei au patologie cardiovasculară, medicație cu potențial hemoragic), prezența șocului hemoragic (mortalitate 30%), prezența comorbidităților (boli cardiovasculare, pulmonare, hepatice, metabolice), etiologia probabilă (ciroza hepatică, neoplazii).

- ***stabilirea etiologiei*** (sursa sângerării) este mandatorie pentru stabilirea conduitei terapeutice. Explorarea endoscopică în urgență (primele 24-48 ore de la debutul hemoragiei) stabilește de cele mai multe ori sursa sângerării.

Tabel I. Evaluarea clinică a severității HD

	Clasa I	Clasa II	Clasa III	Clasa IV
pierderi (ml)	750 ml	750-1500 ml	1500-2000 ml	>2000 ml
pierderi (%)	15%	15-30%	30-40%	>40%
Puls	100	100-120	120-140	>140
TA	Normală	Normală	90-100	Sub 90
hTA ortostatică	Absentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă
Sistemic	Absentă	vasoconstricţie periferică, ameţeli, astenie, sete	Oligurie, agitaţie, transpiraţii reci	Anurie, agitatat, anxios→obnubilat, somnolent, comă

Conduita în urgență la pacienții cu HD

HD fiind o urgență majoră evaluarea pacientului şi inițierea tratamentului trebuiesc făcute simultan, obiectivul principal de moment fiind menținerea ***pacientului stabil hemodinamic.*** Practic, în timp ce facem *anamneza* pacientului (simptome, antecedente, tratamente anterioare), trebuie să facem un *examen clinic* rapid (evaluarea parametrilor hemodinamici, examenul tegumentelor – paloare, eventual stigmate cutanate de boală cronică hepatică, examenul cavității bucale, tușeu rectal, etc.), să recoltăm *probe biologice* în urgență (hemoleucograma, grup sanguin, Rh, glicemie, probe coagulare, uree, creatinina, electroliţi, probe hepatice) și să inițiem *tratamentul*: abord venos cu cel puțin 1-2 linii, refacerea volumului circulant.

Scopul principal la preluarea unui pacient cu HDS este *resuscitarea volemică*, care se pote face cu: soluții cristaloide saline (NaCl 0,9%), Ringer, bicarbonat de sodiu 8,4% sau soluții coloidale – Haes, Hemacel, Gelofusin, Voluven (atenție la Dextran – administrarea înaintea recoltării grup sanguin/Rh poate da rezultate false asupra compatibilității sanguine). Soluțiile de glucoză 5% (nu soluții concentrate) se utilizează de regulă ca vector pentru administrarea medicamentelor, și la pacientii cu afecțiuni cardiovasculare asociate, pentru a nu aduce un surplus de sodiu.

Administrarea de sânge sau/și produși de sânge izogrup, izoRh (sânge integral, masă eritrocitară, plasmă, factori de coagulare) se va face în funcție de severitatea hemoragiei și factorii asociați/declanșatori ai HDS. Sângele pierdut trebuie înlocuit cu sânge dar momentul administrării acestuia este foarte important: administrarea de sânge de primă intenție, chiar în anemiile posthemoragice severe poate fi uneori fatală. După orice pierdere de sânge organismul se protejează prin centralizarea circulației, circulația periferică fiind compromisă (prin hemoconcentrație, viteză de circulație redusă, stază etc.).

Administrarea de sânge la un pacient cu hemoconcentrație posthemoragică, cu vasoconstricție periferică poate avea beneficiu teoretic (corectarea anemiei) dar de cele mai multe ori poate precipita accidente tromboembolice. Din acest motiv, orice administrare de preparate de sânge va fi făcută după administrarea de soluții saline sau coloidale. În cazul în care este necesară administrarea de masă eritrocitară sau sângele integral trebuie avută în vedere prevenirea acidozei posttransfuzie prin administrarea de calciu și bicarbonat. Administrarea de sânge trebuie făcută la pacienții în șoc hemoragic, FC > 120/min, urmărind realizarea următorilor parametri: hematocrit 27-30%, hemoglobină 8-10 g/dl, TA sistolică > 90 mm Hg.

Deasemenea trebuie avută grijă și la administrarea de plasmă sau concentrat trombocitar; acestea trebuie administrate cu prudență și considerate doar la pacienții cu trombocitopenie severă (Tr <50.000/mm^3) deoarece nu sunt dovezi certe că ameliorează coagularea și pot doar crește volumul intravascular, cu risc de edem pulmonar acut. Pacienții care primesc volum crescut de produse de sânge au risc de hipocalcemie severă motiv pentru care nivelul calcemiei trebuie urmărit atent.

Cum s-a mai precizat, scopul acestor măsuri este ***asigurarea unei perfuzii sistemice adecvate:*** hematocrit 27-30%, hemoglobină 8-10 g/dl, TA sistolică > 90 mm Hg.

Câteva reguli practice:

- *Atenţie la excesul de soluţii perfuzabile:* risc de complicaţii cardiovasculare acute (în special la vârstnici), risc de recidivă hemoragică în hemoragiile variceale.
- Nu se administrează soluţii coloide înainte de recoltare grup/Rh.
- Administrarea de sânge este obligatorie la pacienții în șoc hemoragic, FC>120/min, după refacerea volumului circulant.

După ce pacientul a fost evaluat atent clinic și biologic și ***doar după realizarea stabilității hemodinamice*** va fi evaluat endoscopic, urmând ca ulterior tratamentul specific al hemoragiei să fie adaptat în funcție de cauza hemoragiei.

În final, sintetizăm măsurile obligatorii la pacientul care se prezintă în urgență cu HD:

- internarea în serviciul de terapie intensivă (hemoragiile mici pot fi asistate în secțiile de gastroenterologie);
- asigurarea a 1-2 linii venoase și montarea unei perfuzii cu soluţii cristaloide;
- evaluarea parametrilor hemodinamici și monitorizarea atentă și repetată, EKG;
- protecția căilor respiratorii, oxigenoterapie, eventual intubare orotraheală în hemoragiile severe;
- recoltarea probe biologice și a grupului sanguin, Rh;
- plasarea unei sonde gastrice (obligatorie în HDS, uneori și la pacienții cu HDI);

- oprirea alimentaţiei p.o., oprirea medicației anticoagulante/antiagregante;
- explorarea endoscopică după echilibrarea hemodinamică a pacientului.

I. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE

Cadru nosologic

HDS reprezintă exteriorizarea de sânge pe cale digestivă determinată de leziuni ale tractului digestiv situate între joncțiunea faringoesofagiană și cea duodenojejunală delimitată de ligamentul lui Treitz.

Epidemiologie

HDS reprezintă o patologie frecventă pe plan mondial, cu o incidență anuală de 40-150/100.000 locuitori; asociază spitalizare frecventă și mortalitate și morbiditate crescută (relativ constantă de 10-14%, în ultimile decade), în special la pacienții vârstnici. Deși ne aşteptăm ca incidența HDS să scadă în ultimii ani, datorită optimizării metodelor de tratament în urgență, tratamentului infecției cu *H. pylori* datele epidemiologice nu confirmă acest lucru. Incidența și mortalitatea prin HDS rămân crescute, aspect explicat prin creșterea duratei de viață a populației, implicit cu creșterea consumului de medicamente cu potențial hemoragic (AINS, anticoagulante, antiagregante etc.) și asocierea altor comorbidități (cardiovasculare, pulmonare, renale etc.), precum și prin incidența crescută a cauzelor neoplazice, cirotice a HDS.

HDS este de aproximatv 2-3 ori mai frecventă ca HDI și este de 2 ori mai frecventă la bărbați față de femei.

Etiologie

Cauzele HDS sunt extrem de numeroase (**Tabelul II**), dar peste 2/3 din hemoragii sunt produse de boala ulceroasă (ulcer gastric sau duodenal) și varicele esofagiene: ulcer – 50%, varice – 10-20%, gastrite hemoragice – 10-25%, esofagite – 3-5%, sindrom Mallory-Weiss – 8-10%, neoplazii esofagiene/ gastrice – 3%, ulcer Dieulafoy– 1-3%, etc.

Tablou clinic

De cele mai multe ori pacienții cu HDS se prezintă în urgență pentru hematemeză+/- melenă sau hematochezie.

Prezența *hematemezei* confirmă HDS, cu condiția de a exclude alte cauze de exteriorizare de sânge la nivelul cavității bucale: gingivoragii, hemoptizie, epistaxis înghițit; anamneza atentă este cea care poate exclude aceste condiții.

În cazul în care exteriorizarea HD este doar prin *melenă* sursa sângerării poate fi superioară sau inferioară; în acest caz plasarea sondei nazogastrice poate confirma HDS (aspirat hemoragic/zaț de cafea), dar nu o exclude (în 10% din cazuri poate fi fals negativă).

Tabel II. Cauzele hemoragiei digestive superioare

Boli ale tubului digestiv - ***Afecțiuni esofagiene*** Varice esofagiene Ulcer esofagian Esofagită Sindrom Mallory-Weiss Tumori benign/maligne - ***Afecțiuni gastrice și duodenale*** Ulcer duodenal/gastric, cronic, de stress, anastomotic Gastrită hemoragică Hernie hiatală Tumori gastrice benign/maligne Ectazia vasculară antrală Tumori duodenale Duodenită Diverticul duodenal	**Boli sistemice** SIDA Amiloidoza, sarcoidoza Mielom multiplu Colagenoze Insuficiența renală cronică
Boli ale organelor vecine Epistaxis înghițit Boli ale căilor biliare Boli ale pancreasului	**Boli hematologice** Policitemia Leucemii, limfoame Purpura trombocitopenică Purpura Henoch Schonlein Hemofilia Coagularea intravasculară diseminată Boala Rendu-Osler Malformații vasculare

Dacă pacientul se prezintă cu *hematochezie* (corect evaluată) poate avea HDS, dar interpretarea trebuie făcută în contextul parametrilor hemodinamici: hematochezia la un pacient stabil hemodinamic semnifică de regulă sângerare inferioară; HDS se poate exprima prin hematochezie dar acest lucru înseamnă hemoragie masivă, cu instabilitate hemodinamică.

Examenul clinic – urmărește evaluarea parametrilor hemodinamici (pentru stabilirea severității hemoragiei), examenul tegumentelor – paloare, eventual stigmate cutanate de boală cronică hepatică; cavitatea bucală și nazală trebuiesc examinate cu atenție pentru a exclude leziuni cu potențial hemoragic la acest nivel (gingivoragii, epistaxis). Tușeul rectal trebuie efectuat la orice pacient cu suspiciune de HDS.

Orientare etiologică

Având în vedere ***conduita în urgență la pacienții cu HD*** menționată mai sus este foarte util să ne orientăm în același timp asupra etiologiei HDS, care poate fi stabilită de multe ori după o anamneză și examen clinic atent (**Tabelul III**).

Următoarele întrebări trebuiesc puse automat la orice pacient cu HDS: vă știți bolnav de ulcer, hepatită/ciroză, ați consumat alcool, ce medicamente luați frecvent/ocazional – AINS, antiagregante, anticoagulante.

Tabel III. Elemente clinice utile pentru stabilirea etiologiei HDS

Suspiciune diagnostică	**Întrebați/evaluați**
Ulcer gastric/duodenal	Dureri epigastrice Consum AINS Simptome de reflux Antecedente ulceroase
Varice esofagiene	Boală cronică hepatică Căutaţi: icter, ascita, steluţe vasculare, splenomegalie
Sindrom Mallory-Weiss	Vărsături repetate Abuz de alcool
Esofagită	Pirozis Disfagie Ingestie substanțe caustice Administrare AINS/doxiciclină
Tumori esofagiene	Disfagie Scădere ponderală Debut insidios
Tumori gastrice	Scădere ponderală Durere epigastrică Saţietate precoce Antecedente familiale
Gastrite hemoragice	Consum AINS Consum alcool

Paraclinic

Biologic – datele biologice necesare a fi evaluate în urgență au fost menționate anterior:

- *hemoleucograma* – orientează asupra severității HDS dar trebuie interpretată corect: în urgență valoarea Hb este fals crescută (hemoconcentrație); scăderea Hb cu 1-2 g/dl în următoarele ore după ce pacientul a fost hidratat (fără să primească sânge) este logică şi nu înseamnă sângerare activă.
- *grup sanguin, Rh* – este obligatoriu de recoltat, chiar la pacienții stabili hemodinamic, cu anemie ușoară; este o măsură de siguranță pentru evoluția ulterioară.
- *glicemie,*
- *probe coagulare* – trebuiesc corectate.
- *urea, creatinina, electroliţi* – necesită corectare şi monitorizare.
- *probe hepatice* – pot orienta asupra etiologiei variceale a HDS.

Endoscopia digestivă superioară (EDS)

EDS este metoda de elecție pentru evaluarea unui pacient cu HDS deoarece stabilește etiologia (leziunea hemoragică), gravitatea, evaluează riscul

de resângerare (element prognostic important) și de cele mai multe ori are valențe terapeutice, prin realizarea hemostazei endoscopice; pentru precizarea sursei hemoragice (**Fig. 1-7**), EDS trebuie efectuată în maxim 24-48 de ore de la debut (după acest interval riscul de a nu putea preciza cauza HDS este apreciabil).

La pacienții cu HDS endoscopia digestivă superioară trebuie efectuată în urgență; urgența endoscopică în HDS înseamnă primele 12-24 ore de la debut, preferabil după plasarea sondei nasogastrice și aspirarea conținutului gastric (evaluarea endoscopică este optimă în condițiile unui stomac aspirat), cu pacient asistat de medic de terapie intensivă; condiția principală pentru efectuarea EDS este *stabilitatea hemodinamică* a pacientului.

EDS nu poate fi efectuată dacă medicul consideră că sunt *contraindicații* pentru explorare: hemoragie masivă cu șoc hemoragic necontrolabil, aritmii severe, amenințătoare, insuficiență respiratorie acută severă, suspiciune de perforație gastrointestinală, pacient necooperant, refuzul pacientului.

Aspecte endoscopice în HDS

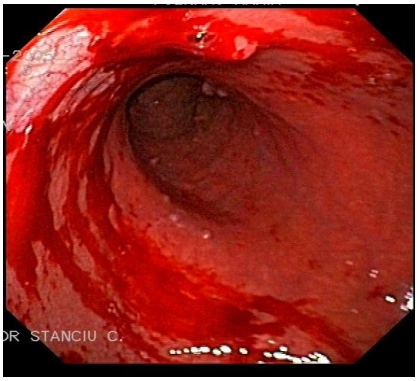


Fig. 1. Ulcer gastric hemoragic

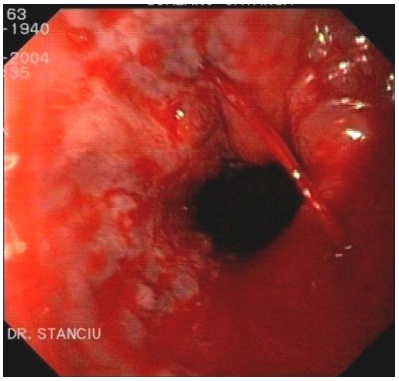
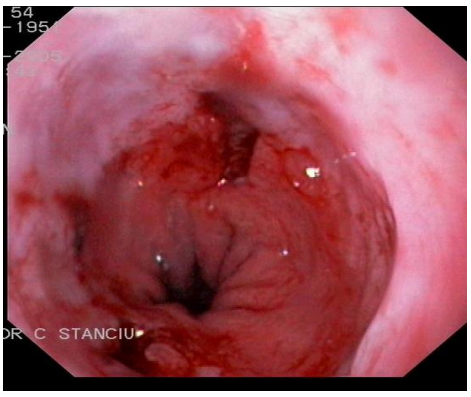


Fig. 2. Hemoragie variceală activă



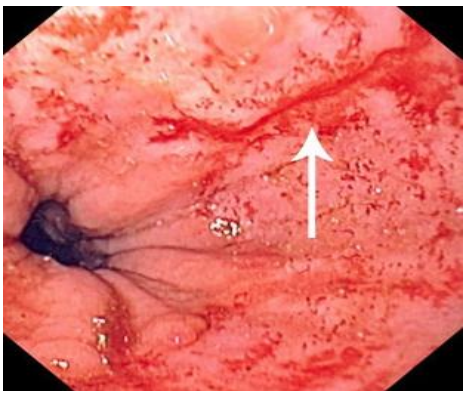


Fig. 3. Sindrom Mallory-Weiss

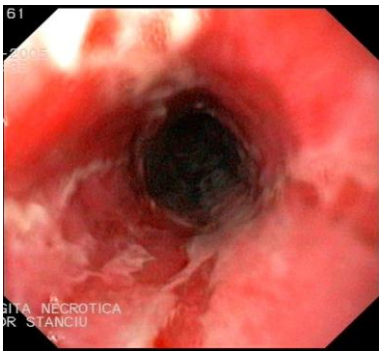


Fig. 4. Esofagită

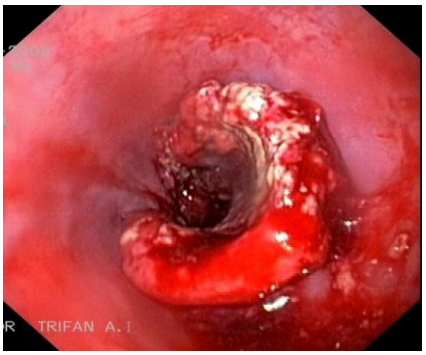


Fig. 5. Cancer esofagian

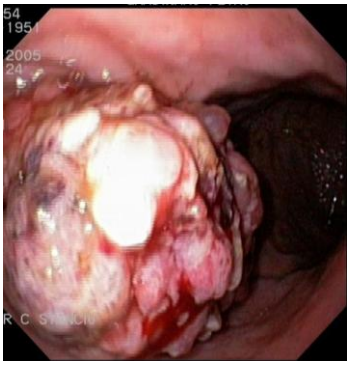


Fig. 6. Cancer gastric

Fig. 7. Gastrită hemoragică

Explorarea endoscopică precizează de cele mai multe ori sursa sângerării, diferențiază hemoragia variceală de cea non-variceală (cel mai important element pentru stabilirea conduitei terapeutice specifice), evaluează activitatea şi debitul sângerării, stabilește factori prognostici endoscopici și riscul de resângerare, și permite realizarea hemostazei endoscopice.

În cazul hemoragiilor ulceroase riscul de recidivă hemoragică este apreciat în funcție de stadializarea Forrest (**Tabel IV**, **Fig. 8-13**).

Tabel IV. Clasificarea Forrest a hemoragiilor digestive ulceroase

Clasa Forrest	Risc resângerare	Necesar chirurgie	Mortalitate
Ia – sângerare în jet, pulsatilă, arterială Ib – sângerare difuză, nepulsatilă	55%	35%	11%
IIa - ulcer cu vas vizibil, protuberanţă pigmentată, nesângerând	40-50%	34%	11%
IIb - ulcer cu cheag aderent IIc - ulcer cu pată pigmentară, neagră	20-30%	10%	7%
III- ulcer cu baza curată, fără stigmate de sângerare	5%	0.5%	2%

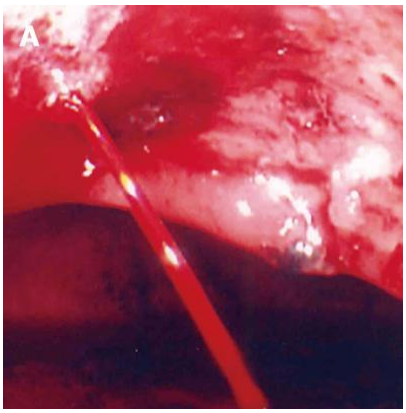


Fig. 8. Ulcer Forrest Ia

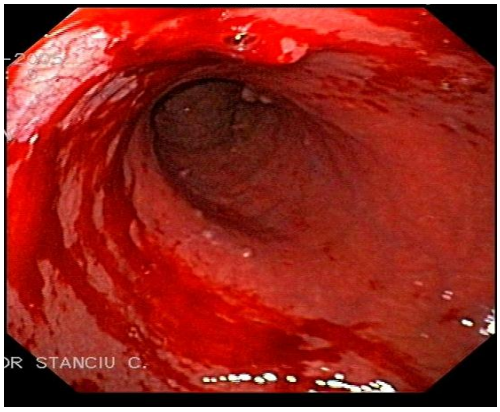
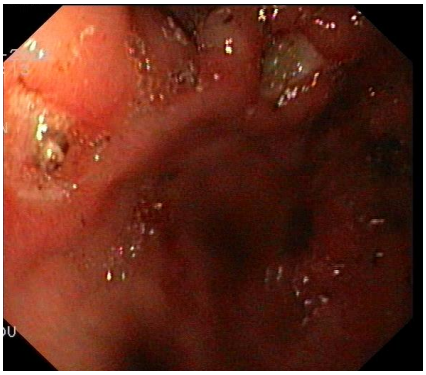


Fig. 9. Ulcer Forrest Ib



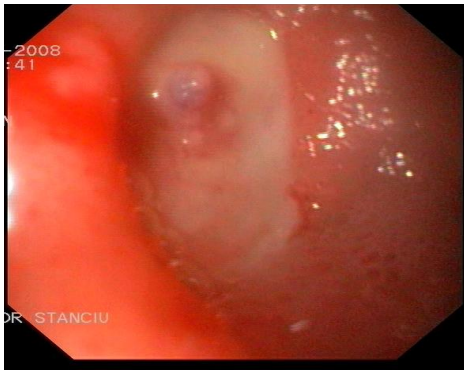


Fig. 10. Ulcere Forrest IIa

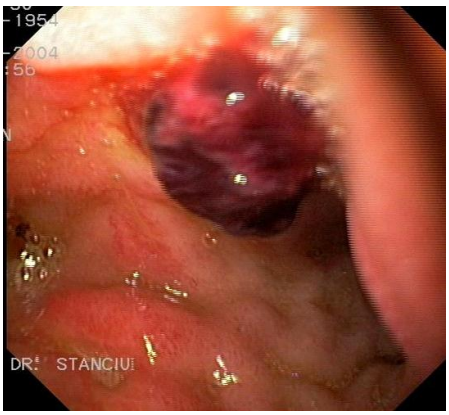


Fig. 11. Ulcer Forrest IIb

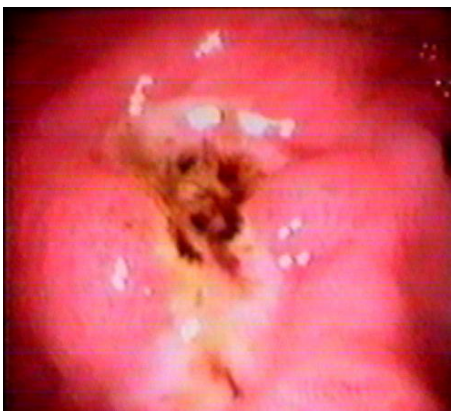


Fig. 12. Ulcer Forrest IIc

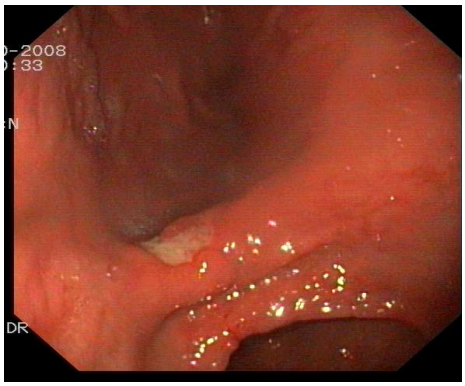


Fig. 13. Ulcer Forrest III

În cazul hemoragiilor variceale factorii de risc pentru sângerare, observabili la endoscopie sunt: varicele esofagiene sau gastrice mari, varicele cu semne roşii – ”cherry spots” (cireaşă), marcaje murale roşii sau aspecte hemochistice (dilataţii ale venulelor subepiteliale cu perete foarte subţire – ”varice pe varice”.

Diagnostic

Aspectele referitoare la diagnosticul pozitiv şi diferenţial al HDS au fost prezentate în partea introductivă.

Evoluţie. Complicaţii

Cele mai multe HDS se opresc spontan (în 70-80% din cazuri). La aproximativ 10% din pacienţi hemoragia nu se opreşte spontan, iar la 20% hemoragia recidivează în primele 24-72 de ore. Riscul de resângerare este în relaţie cu aspectele endoscopice menţionate mai sus, precum şi cu o serie de elemente clinice şi biologice: hematemeză, anemie severă, şoc, ciroza hepatică.

Complicaţiile sunt determinate de anemia posthemoragică şi coagulopatia de consum, urmate de toate consecinţele date de ischemia prin hipoperfuzia organelor vitale: ischemia miocardică (până la accidente coronariene acute), ischemie cerebrală, insuficienţă renală acută funcţională, complicaţii mult mai frecvente la pacienţii vârstnici, cei cu comorbidităţi anterioare. De asemenea, la pacienţii cu ciroză hepatică HDS precipită frecvent o serie de complicaţii specifice acestei boli: encefalopatie hepatică, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană spontană, agravarea insuficientei hepatice.

Prognostic

Prognosticul pacienţilor cu HDS este dependent de o serie de factori, care au mai fost precizaţi. În practică se poate utiliza cu valoare predictivă pentru riscul de resângerare şi deces scorul Rockal, care ia în calcul vârsta pacientului, comorbidităţile, elementele descrise la endoscopie, cauza sângerării (**Tabel V**).

Tabel V. Scorul Rockal de predicție a mortalității și recurențelor hemoragice

Variabila	0	1	2	3
Vârsta (ani)	Sub 60	60-79	Peste 80	
Șoc hemoragic	Absent	Tahicardie FC>100/min TAs >100 mmHg	Hipotensiune FC>100/min TAs <100 mmHg	
Comorbidități	Fără		Orice comorbiditate, cu excepția insuficienței hepatice, renale sau boală neoplazică metastatică	Insuficiență hepatică, renală sau boală neoplazică metastatică
Diagnostic	Sindrom Mallory-Weiss Absența oricărei leziuni Absența stigmatelor de sângerare recentă	Toate celelalte diagnostice	Neoplasm la nivelul tractului digestiv superior	
Stigmate majore de sângerare recentă	Niciun stigmat sau bază de culoare neagră		Prezența sângelui în lumen Cheag aderent Vas vizibil Sângerare în jet	

Un scor < 3 semnifică un prognostic excelent, risc nesemnificativ de resângerare sau deces; scor între 6-8 atestă risc major de resângerare, iar în cazul în care scorul este > 8 prognosticul este rezervat, cu risc major de deces și risc major de resângerare.

Tratament

La orice pacient cu HDS scopul tratamentului îl reprezintă oprirea hemoragiei; pentru aceasta trebuie să știm ce tratăm (*diagnostic etiologic*), să știm pe cine tratăm (*profilul pacientului* – severitatea hemoragiei, boli asociate) și cel mai important, să avem pe cine trata (*pacient stabil hemodinamic*).

Trebuie subliniat din nou că orice hemoragie digestivă este o urgență majoră și că evaluarea pacientului, aprecierea celei mai posibile etiologii până la efectuarea EDS și inițierea tratamentului trebuiesc făcute simultan.

Tratamentul oricărei HDS presupune două aspecte:

A. Măsuri terapeutice nespecifice, generale – valabile pentru orice pacient care se prezintă cu HDS;

B. Măsuri terapeutice specifice – adaptate în funcție de etiologia HDS.

Toate aceste măsuri terapeutice trebuie să realizeze: resuscitarea hemodinamică, tratamentul hemoragiei, prevenirea şi tratamentul complicaţiilor, prevenirea resângerării.

A. Măsuri terapeutice nespecifice

Multe dintre măsurile nespecifice trebuiesc aplicate de la preluarea pacientului, până la asistarea în serviciile UPU: *protecţia căilor respiratorii, oxigenoterapia, oprirea alimentației, plasarea sondei nazogastrice, abordul venos.*

Tratamentul nespecific este cel descris în partea introductivă.

Scopul acestor măsuri este echilibrarea hemodinamică a pacientului și efectuarea în siguranță a EDS, în funcție de rezultatul căreia se va adapta tratamentul specific al HDS.

B. Măsuri terapeutice specifice

Măsurile terapeutice specifice se adresează HDS în funcție de etiologie; din acest aspect, după efectuarea EDS tratamentul va fi diferențiat pentru HDS nonvariceale și HDS variceale. În ambele cazuri tratamentul specific este *farmacolgic* și *endoscopic*, uneori *chirurgical*.

Tratamentul specific al HDS nonvariceale

Standardul terapeutic în HDS nonvariceale îl constituie ***asocierea*** *tratamentului farmacologic* (inhibarea secreției acido peptice) cu cel *endoscopic* (hemostaza mecanică).

Tratamentul farmacologic constă în administrarea de IPP 80 mg în bolus, urmat de administrare piv continuă cu 8 mg/oră timp de 72 ore, urmat de tratament cu IPP po conform etiologiei (precizate în capitolele anterioare).

Tratamentul endoscopic are ca obiectiv realizarea hemostazei mecanice și este indicat în HDS Forrest Ia-b, II a-b.

Metodele de hemostază endoscopică în hemoragiile ulceroase sunt numeroase și sunt efectuate în funcție de numeroși factori (dotare laborator, status pacient, tip leziune, asistare ATI etc.). Aceste metode au fost detaliate anterior în capitolul referitor la ulcer și constau în: sclerozare, coagulare termică, coagulare plasma argon, aplicare de clipuri.

Tratamentul chirurgical în HDS nonvariceale este efectuat tot mai rar în ultimile decade, în aproximativ 10% din cazuri. Indicațiile tratamentului chirurgical sunt reprezentate de: șoc hemoragic, hemoragie masivă, recidivă hemoragică post tratament endoscopic, necesar repetat de transfuzii, eşec al tratamentului endoscopic etc.

Pentru HDS nonvariceale neoplazice tratamentul este chirurgical/oncologic.

Tratamentul specific al HDS variceale

Spre deosebire de pacienții cu HDS ulceroasă, tratamentul HDS variceale are aspecte specifice datorită particularităților pacientului cirotic (complicații specifice, regim hemodinamic etc.).

Metodele terapeutice utilizate în hemoragiile variceale sunt reprezentate de: tratamentul farmacologic vasoactiv, tratamentul endoscopic, tamponamentul mecanic cu sonda Sengstaken Blackemore, tratamentul chirurgical şi şuntul portosistemic transjugular.

Tratamentul specific al HDS la pacienţii cu ciroză hepatică are următoarele obiective: a) *oprirea sângerării,* b) *profilaxia complicaţiilor specifice* şi c) *tratamentul complicaţiilor specifice*, complicaţii care de cele mai multe ori multe sunt hotărâtoare pentru evoluţia post HDS.

a) *Standardul terapeutic al HDS variceale* este reprezentat de ***asocierea*** *tratamentului farmacologic* cu *hemostaza EDS.*

Tratamentul farmacologic al HDS variceale constă în administrarea de substanţe vasopresoare/vasoactive, care reduc presiunea portală. Administrarea substanţelor vasopresoare trebuie făcută la orice suspiciune de HDS la un pacient cirotic, chiar în etapa prespital, în momentul preluării pacientului de către serviciul de ambulanţă (administrarea medicaţiei vasoactive în UPU trebuie să fie obligatorie). De cele mai multe ori, administrarea medicaţiei vasoactive opreşte HDS şi facilitează efectuarea EDS (EDS poate fi efectuată în condiţii optime în cazul în care hemoragia este oprită).

Medicamentele vasoactive utilizate în practică sunt: glypressina şi octreotidul. *Glypressina (Terlipresina*), derivat sintetic al vasopresinei se administrează în bolus de 1-2 mg, în 10 ml ser fiziologic la fiecare 4-6 h. *Octreotidul (Sandostatin)* se administrează în bolus i.v. de 50 μg, urmat de perfuzie i.v. continuă cu 25-50 μg/h, 5 zile. Conform tuturor ghidurilor terapeutice tratamentul vasoactiv se administrează maxim 5 zile (după acest moment eficienţa tratamentului vasoactiv este nulă), urmând a se realiza profilaxia secundară a HDS variceale.

Tratamentul endoscopic al HDS variceale se realizează prin sclerozarea (injectare de *alcool absolut, etanolamină oleat, polidocanolul, moruatul de sodiu, substanţele adezive)* sau ligatura varicelor esofagiene (VE) şi are ca obiectiv oprirea sângerării, profilaxia secundară a hemoragiei şi eradicarea varicelor. Tratamentul endoscopic reuşeşte să realizeze hemostaza sângerării variceale în cele mai multe cazuri. Ca şi în cazul EDS diagnostice, condiţia obligatorie pentru EDS terapeutică este stabilitatea hemodinamică; orice tehnică de hemostază endoscopică va fi efectuată doar la pacienţi stabili hemodinamic, după aspirarea conţinutului gastric, monitorizaţi atent (respirator, cardiovascular) în serviciu de terapie intensivă (sau în laboratorul de endoscopie dar asistat de medic specialist ATI); pacienţii vor fi sedaţi şi eventual intubaţi pentru a permite efectuarea EDS în condiţii de siguranţă.

Asocierea tratamentului vasoactiv cu hemostaza endoscopică reprezintă standardul de tratament al hemoragiilor variceale şi reuşeşte de cele mai multe ori să realizeze hemostaza. Nu sunt rare situaţiile în care însă tratamentul endoscopic nu se poate efectua (hemoragii masive când la endoscopie vizualizarea este suboptimală, varicele sunt aplatizate şi nu pot fi abordate,

pacient instabil hemodinamic) sau eşuează. În aceste situaţii, alternative pentru oprirea sângerării sunt: *tamponamentul cu sonda Sengstaken Blackemore, tratamentul chirurgical şi şuntul portosistemic transjugular*.

Tamponamentul cu sondă Sengstaken Blackemore se bazează pe compresiunea mecanică exercitată de balonaşele gastric şi esofagian gonflate pe cordoanele variceale. Este o metodă traumatizantă pentru bolnav dar salvatoare de viaţă de cele mai multe ori şi cea mai accesibilă în urgenţă. Dezavantajul major este reprezentat de resângerarea relativ frecventă după suprimarea sondei, astfel că metoda este considerată ca o metodă temporară de hemostază până la efectuarea altei metode terapeutice (ligatură, şunt portosistemic transjugular).

Tratamentul chirurgical al HDS variceale în urgenţă constă în efectuarea ligaturii varicelor chirurgical transesofagian sau realizarea de şunturi porto-sistemice chirurgicale. Ca la orice intervenţie chirurgicală la un pacient cirotic mortalitatea postoperatorie este mare, astfel că procedura, practic, se realizează destul de rar în urgenţă.

Şuntul portosistemic transjugular este o metodă eficientă de reducere a hipertensiunii portale, şi deci de scădere a riscului HDS. Indicat ca tratament în urgenţa hemoragică realizează oprirea hemoragiei în 90-95% din cazuri, dar cu complicaţii numeroase. Indicaţia principală este la pacienţii cu HDS variceală cu risc de eşec la tratament standard (vasopresor plus EDS), în primele 24-72 de ore post hemoragie, situaţie în care ameliorează semnificativ mortalitatea prin HDS variceală.

b) *Profilaxia complicaţiilor specifice*. Pacienţii cu ciroză hepatică cu HDS sunt un grup particular de pacienţi, deoarece boala de bază îi expune la numeroase complicaţii. Cele mai frecvente complicaţii precipitate de HDS sunt reprezentate de encefalopatia hepatică, pneumonia de aspiraţie, complicaţii infecţioase (specifice – PBS sau nespecifice), disfuncţia renală. Profilaxia acestor complicaţii imediat de la internare ameliorează semnificativ morbiditatea şi mortalitatea pacienţilor cu ciroză hepatică şi HDS.

- *Prevenirea encefalopatiei portale* se efectuează prin: evacuarea tubului digestiv de conţinutul de sânge (aspirare gastrică, clismă cu lactuloză, administrare de lactuloză 30 mlx3/ zi po/sondă), reducerea producţiei intestinale de amoniac (Rifaximina 400 mgx3/zi), corectarea hipokaliemiei **(**hipoK – creşte producţia renală de amoniac).

- *Profilaxia complicaţiilor infecţioase.* Apariţia complicaţiilor infecţioase la pacienţii cirotici după HDS este foarte frecventă, cu riscuri semnificative: cresc mortalitatea, cresc riscul de resângerare, etc. Din aceste motive antibioterapia profilactică în HDS variceale este obligatorie, şi de preferat a se iniţia chiar înaintea EDS. Se utilizează cefalosporine de generaţia III, cel mai utilizat fiind ceftriaxona, în doză de 1g/zi i.v. timp de 7 zile, administrat intravenos lent (2-4 minute). Beneficiul maxim al profilaxiei antibiotice este la pacienţii cu ciroză Child B şi C.

- *Profilaxia pneumoniei de aspirație.* Riscul pneumoniei de aspirație este crescut la pacienții cu encefalopatie hepatică, la pacienții alcoolici (care dezvoltă frecvent fenomene de sevraj), la cei cu hemoragii variceale masive. La acești pacienți, intubarea orotraheală scade semnificativ riscul de aspirație. Deasemenea, aspirarea optimă a conținutului gastric de sânge poate preveni apariția pneumoniei de aspirație.

c) *Tratamentul complicațiilor specifice* se adresează PBS, SHR, encefalopatiei hepatice, etc, care au fost detaliate în capitolul cirozele hepatice.

Profilaxie

Având în vedere gravitatea HDS, prevenirea ei este o metodă extrem de eficientă pentru reducerea morbidității și mortalității prin această afecțiune. Etiologia HDS este extrem de variată, astfel că uneori metodele profilactice nu sunt întotdeana eficiente.

Profilaxia HDS în ulcerul gastric și duodenal

– *profilaxia primară* presupune diagnosticul şi tratamentul corect al ulcerului, obligatoriu cu testarea *H. Pylori* și tratamentul infecției dacă este prezentă. Pacienții cu boală ulceroasă trebuie instruiți să evite automedicația, în special AINS; acestea vor fi administrate doar dacă este necesar, cu asociere de IPP;

– *profilaxia secundară* înseamnă prevenirea recidivei hemoragice la pacienții cu antecedente hemoragice ulceroase; aceasta se realizează la fel prin evitarea administrării de AINS (se preferă paracetamolul și algocalminul) sau steroidiene; dacă este absolută nevoie de antiinflamatoare acestea vor fi administrate doar în ascociere cu IPP. Trebuie avut în vedere că riscul hemoragic este asemănător chiar dacă AINS se administrează parenteral sau intrarectal. La fel, pacienții care au indicație de anticoagulare cronică, vor lua pe toată durata tratamentului și IPP dacă au avut antecedente de HDS. Renunțarea la fumat, alcool, regimul alimentar sănătos sunt deasemenea măsuri, care, respectate pot reduce riscul de recidivă.

Profilaxia HDS variceale

1. *Profilaxia primară* este indicată în funcție de riscul de sângerare și trebuie efectuată la pacienții cu varice medii/mari și la cei cu varice mici cu semne roșii sau clasa Child C. Pacienții cu varice mici fără semne roșii în clasa Child A sau B au risc redus de sângerare și nu necesită profilaxia primară a sângerării variceale.

Metodele de profilaxie primară sunt reprezentate de administrarea de betablocante neselective sau tratamentul endoscopic – ligatura varicelor esofagiene medii/mari. Dozele de betablocante se ajustează prin tatonare, astfel încât să se obțină reducerea frecvenței cardiace cu 25% și menținerea TA peste 90 mm Hg.

Eficiența celor două metode este asemănătoare, astfel încât alegerea metodei profilactice depinde de experiența profesională, dotarea laboratorului de EDS, profilul pacientului (nivelul TA, prezența ascitei refractare sau a contraindicațiilor la betablocante), şi nu în ultimul rând, opțiunea pacientului.

2. *Profilaxia secundară* este obligatorie, trebuie să înceapă cât mai repede din a 6-a zi de la episodul acut de sângerare, pe durată nedeterminată. şi se continuă indefinit

Tratamentul de elecție în profilaxia secundară constă în asocierea ligaturii endoscopice cu terapia cu betablocante neselective; ligatura ca monoterapie este inferioară asocierii celor două metode şi va fi utilizată doar la pacienții cu intoleranță sau contraindicații la betablocante.

În cazul în care aceste metode sunt ineficiente (resângerare) se recomandă: TIPS, şunt splenorenal chirurgical, sau, ideal, transplant hepatic.

II. HEMORAGIILE DIGESTIVE INFERIOARE

Definiție

Hemoragiile digestive inferioare sunt definite ca hemoragiile produse de leziuni ale tractului intestinal situate distal de ligamentul lui Treitz. Din punct de vedere clinic HDI pot fi acute sau cronice.

Etiologie

Incidența HDI este mult mai redusă decât a hemoragiilor digestive superioare; HDI reprezintă aproximativ 20% din hemoragiile digestive acute şi doar în 15% din cazuri sunt masive. Sursa sângerării poate fi de multe ori dificil de precizat deoarece de multe ori sângerările sunt intermitente şi de multe ori sursa sângerării este multiplă. De cele mai multe ori, HDI sunt determinate de leziuni de la nivelul colonului, şi, doar în 5% din cazuri din leziuni situate la nivelul intestinului subțire. Aproximativ 10% din cazurile de hemoragii digestive interpretate inițial ca inferioare sunt determinate de leziuni localizate la nivelul tractului digestiv superior, aspect care trebuie avut în vedere la evaluarea oricărui pacient cu HD. Până în prima jumătate a secolului XX, pricipala cauză de HDI a fost cancerul colorectal; după anii '50, cauza principală este reprezentată de divericuloza colonică.

Cauzele HDI sunt numeroase (fiind determinate de leziuni ale unui segment mare al tubului digestive – intestine subțire, colon); cele mai frecvente etiologii sunt prezentate în **Tabelul VI**.

Diverticuloza şi angiodisplaziile sunt cele mai frecvente cauze de HDI acute, în timp ce neoplasmele colorectale şi boala hemoroidală sunt cauzele frecvente de HDI cronică.

Tabel VI. Cauze frecvente de HDI în funcție de localizare

Intestin subțire	**Colon**
- Angiodisplazii - Tumori (benigne/maligne) - Diverticul Meckel - Leziuni AINS induse - Fistulă aorto mezenterică	- Angiodisplazii - Tumori (benigne - polipi/ maligne – cancer colorectal) - Diverticuli - Boli inflamatorii intestinale - Ischemie intestinală - Colite infecțioase - Colita de iradiere - Ulcer solitar rectal - Hemoroizi, fisuri anale

Tablou clinic

HDI se poate manifesta prin *hematochezie*, *melenă* sau *rectoragie*. De cele mai multe ori, analiza acestor simptome, corelarea lor cu simptomele asociate și parametrii hemodinamici pot orienta din etapa anamnezei asupra sursei posibile a hemoragiei. Dacă în cazul HDS hematemeza confirmă sursa superioară a sângerării, sediul inferior al hemoragiei este confirmat de rectoragie. Prezentarea pacientului cu hematochezie sau melenă implică o analiză atentă a simptomelor și o anamneză cât mai atentă și competentă.

Hematochezia este cel mai frecvent simptom al HDI pentru care pacienții se prezintă în urgență (90% din cazurile de HDI acută). Hematochezia reprezintă exteriorizarea prin scaun de sânge parțial digerat, aspectul constatat la evaluarea clinică sau descris de bolnav fiind de scaun cu aspect vișiniu (”vișină putredă”), scaun amestecat cu cheaguri de sânge. Hematochezia determinată de leziuni ale colonului stâng are un aspect mai roșiatic, uneori cu cheaguri, în timp ce leziunile localizate în colonul drept se exteriorizează prin scaune cu sânge de culoare mai închisă, sângele fiind de multe ori amestecat cu materiile fecale.

Deşi hematochezia exprimă de cele mai multe ori o HDI, interpretarea simptomului trebuie făcută atent, corelându-l cu parametrii hemodinamici (uneori hematochezia poate fi expresia unei HDS). De multe ori orientarea clinică asupra sediului hemoragiei este ușoară: un pacient cu hematochezie stabil hemodinamic are cel mai probabil HDI, în timp ce hematochezia la un pacient instabil hemodinamic (uneori în șoc hemoragic) semnifică HDS.

Melena este un alt simptom al HDI, prezent însă în mai puțin din 10% din cazuri (de cele mai multe ori melena este expresia HDS). În HDI melena poate apare în urma leziunilor situate în intestinul subțire sau a leziunilor din colonul ascendent la pacienții cu tranzit intestinal încetinit (în acest ultim caz scaunul nu are aspectul clasic de melenă – moale, lucios, ca păcura; de regulă este un scaun negru, consistență normală). În cazul în care pacientul se prezintă

doar cu *melenă* sursa sângerării digestive poate fi dificil de stabilit la prima vedere (poate fi superioară sau inferioară). Anamneza atentă, examenul clinic, datele biologice (toate interpretate în contextul simptomatic), plasarea sondei nazogastrice poate orienta de cele mai multe ori asupra cauzei inferioare a HD.

Rectoragia reprezintă exteriorizarea anală de sânge roşu, amestecat/nu cu materii fecale şi semnifică de regulă leziune anorectală.

Orientare etiologică

Anamneza oricărui pacient cu rectoragie include câteva întrebări obligatorii, care ne pot orienta asupra sursei hemoragiei:

- sângele este amestecat/nu cu materiile fecale? Rectoragia minimă, de multe ori observată pe hârtie, neamestecată cu materiile fecale asociată/nu dureri la defecaţie semnifică de regulă boala hemoroidală, fisură anală. În cazul în care materiile fecale sunt amestecate cu sânge leziunea hemoragică poate fi la nivelul rectului sau colonului.
- diaree amestecată cu sânge – la un pacient tânăr cea mai mare probabilitate este o rectocolită ulcero-hemoragică, în timp ce la vârstnici, mai ales dacă sunt şi tenesme rectale, falsă diaree, cel mai probabil diagnostic este neoplasmul rectosigmoidian. Diaree cu sânge, cu debut acut, însoţită de febră este de regulă determinată de o colită infecţioasă.

Orice pacient care se prezintă cu HDI trebuie întrebat despre medicaţia administrată în ultimile zile insistând pe consum de antiagregante, anticoagulante, antiinflamatorii nesteroidiene. Radioterapia în antecedente orientează spre o posibilă colită radică.

Patologia cardiovasculară asociată, în special fibrilaţia atrială, la un pacient care se prezintă pentru HDI şi asociază dureri abdominale trebuie să ne facă să ne gândim la ischemie mezenterică.

Vârsta pacientului ne poate orienta uneori asupra cauzei sângerării, sau poate teoretic să ne excludă unele cauze; la un pacient tânăr este mai puţin probabil ca HDI să fie dată de diverticuli sau neoplasme, în timp ce la un pacient peste 60 ani aceste cauze sunt cele mai posibile. La persoanele tinere cele mai frecvente cauze de HDI sunt boala hemoroidală, bolile inflamatorii intestinale, colitele infecţioase, în timp ce la persoanele vârstnice cele mai frecvente cauze sunt diverticuloza, angiodisplaziile şi neoplasmele/polipii rectocolonici.

În **Tabelul VII** sunt prezentate câteva elemente care ne pot orienta din etapa anamnezei asupra etiologiei HDI.

Examenul clinic presupune ca prim gest evaluarea rapidă a parametrilor hemodinamici, examenul clinic general (tegumente, aparat cardiovascular, examenul abdomenului, etc. Obligator examenul fizic trebuie să includă efectuarea tuşeului rectal (poate decela polipi, tumori rectale situate pe primii 8 cm) şi inspecţia regiunii anorectale şi perianale (se pot decela hemoroizi, fisuri anale, condiloame).

Tabel VII. Elemente clinice utile pentru orientarea etiologică în HDI

Simptom	**Diagnostic posibil**
Diaree cu sânge	Rectocolită ulcero hemoragică Colită infecțioasă Neoplasm rectal (falsă diaree)
Sânge roșu neamestecat cu materiile fecale	Hemoroizi Fisură anală Cancer anal
Sânge roșu amestecat cu materiile fecale	Rectocolită ulcero hemoragică Colită infecțioasă Colită de iradiere Tumori benigne/maligne rectosigmoidiene Ischemie mezenterică
Hematochezie cu dureri abdominale la un pacient vârstnic	Ischemie mezenterică
Hematochezie la un pacient vârstnic	Diverticuloză Angiodisplazie

Atitudinea practică la pacientul cu HDI este aceeași ca la oricare HD, prezentată în partea generală, subliniind din nou că anamneza, examenul fizic, inițierea tratamentului nespecific (echilibrarea hemodinamică a pacientului) trebuiesc făcute cât mai rapid: în timp ce facem anamneza măsurăm TA, pulsul, se realizează abordul venos (1-2 linii), se recoltează probe biologice (grup sanguin, Rh obligator) și se instituie perfuzie intravenoasă (piv) cu soluții electolitice/macromoleculare. Această atitudine are ca scop principal asigurarea echilibrului hemodinamic al pacientului, stabilirea diagnosticului (pozitiv, stabilirea sediului HD, evaluarea gravității HDI, precizarea etiologie) în funcție de care se va adapta tratamentul specific.

Paraclinic

Biologic – se urmăresc parametrii prezentați în partea introductivă.

Colonoscopia este explorarea diagnostică de elecție și de primă intenție în HDI. În cazul în care sursa sângerării nu este diagnosticată la colonoscopie, sau când colonoscopia nu se poate efectua se va efectua angiografie, angiografie computer tomografică (CT), explorarea radioizotopică, enteroscopie, explorarea cu videocapsula.

Colonoscopia în urgență, în primele 24 de ore, reușește în peste 80% din cazuri să precizeze leziunea sângerândă (**Fig. 14-18**). Trebuiesc făcute câteva precizări: colonoscopia se va efectua doar la pacienții stabili hemodinamic; în unele cazuri, când pacienții se prezintă pentru melenă, sau cu hematochezie și parametrii hemodinamici modificați, cazuri în care poate fi o

hemoragie superioară şi nu inferioară (chiar dacă aspiratul gastric nu este sanguinolent), colonoscopia va fi precedată de endocopia digestivă superioară, tocmai pentru a exclude HDS; în hemoragiile active mari de multe ori nu se reuşeşte precizarea diagnosticului etiologic. Avantajele colonoscopiei faţă de celelalte metode de investigare: vizualizarea leziunii, prelevarea de material bioptic (tumori benigne/maligne, boli inflamatorii intestinale), efectuarea hemostazei endoscopice. Dezavantajele sunt reprezentate de: necesitatea pregătirii colonului pentru explorare, vizualizarea deficitară în cazul lipsei pregătirii.

Aspecte endoscopice în HDI

Fig. 14. Hemoragie diverticulară

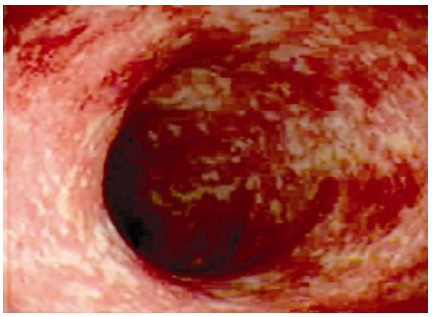


Fig. 15. Rectocolită ulcero-hemoragică

Fig. 16. Angiodisplazie

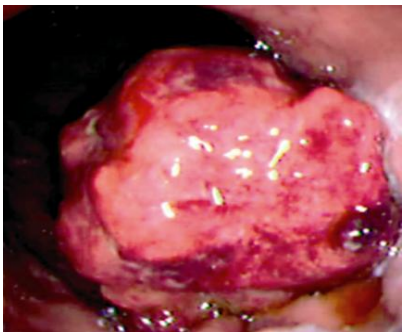


Fig. 17. Neoplasm colon

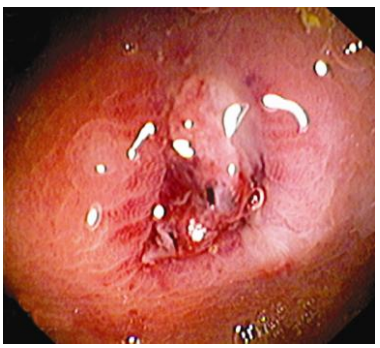


Fig. 18. Ulcer solitar rectal

Angiografia este extrem de utilă la pacienții cu hemoragii mari, la care nu se poate efectua pregătirea pentru colonoscopie. Condiția necesară pentru ca arteriografia să precizeze locul sângerării este ca hemoragia să fie activă (cu un flux de peste 0,5 ml/min). Cele mai frecvente leziuni diagnosticate angiografic sunt diverticulii și angiodisplaziile. Angiografia are și avantajul că permite intervenție terapeutică.

Angiografia CT este mult mai frecvent utilizată în practică comparativ cu angiografia datorită disponibilității mai mari, poate fi efectuată în urgență, este minim invazivă. Dezavantajele față de angiografie: nu are posibilitate terapeutică, iradierea, riscul de reacții alergice și nefropatie induse de substanța de contrast. Pentru precizarea sursei sângerării este necesară și aici sângerarea activă; chiar dacă sângerarea este oprită, angiografia CT poate aduce uneori informații despre etiologia hemoragiei, prin evidențierea de diverticuli, formațiuni expansive, modificări inflamatorii ale peretelui intestinal.

Explorarea radioizotopică cu hematii marcate cu Tc 99 este cea mai sensibilă metodă radiologică pentru precizarea sediului HDI, condiția fiind o hemoragie activă. Metoda este foarte utilă la pacienții cu sângerări intermitente, deoarece scanarea poate fi repetată de câteva ori în decurs de 24 de ore.

Enteroscopia este indicată în cazurile în care endoscopia digestivă superioară și inferioară nu reușesc să precizeze sursa hemoragiei, fiind suspectată o sursă din intestinul subțire (este vorba de obicei de hemoragiile digestive obscure).

Explorarea cu videocapsula are aceleași indicații ca enteroscopia; nu este deobicei efectuată în urgență deoarece necesită pregătirea prealabilă a intestinului.

Deși ***clisma baritată*** nu mai este utilizată de regulă pentru diagnosticul HDI, ea poate fi efectuată (cu dublu contrast) la câteva zile după oprirea hemoragiei acolo unde colonoscopia nu este disponibilă. Sensibilitatea și specifitatea metodei în evaluarea HDI sunt extrem de reduse.

Evoluție. Complicații

Cele mai multe HDI (80-85% din cazuri) se opresc spontan, dar în aproape un sfert din cazuri sângerarea recidivează. Evoluția este variabilă în funcție de severitatea hemoragiei, identificarea exactă a leziunii sângerânde, de tipul leziunii, de posibilitatea unui tratament curativ (tratamentul chirurgical al leziunilor neoplazice, a diverticului Meckel elimină riscul de resângerare), de vârsta pacientului și comorbiditățile asociate. Hemoragiile determinate de angiodisplazii și diverticuloză au cel mai mare risc de recidivă.

Prognostic

Mortalitatea în HDI este apreciată la 2-4% din cazuri, prognosticul fiind determinat de gravitatea hemoragiei, de cauza hemoragiei, patologia asociată (în special bolile cardiovasculare la pacienții în vârstă), de eficiența tratamentului endoscopic sau chirurgical.

Tratament

Principiile terapeutice sunt asemănătoare cu cele din HDS: tratamentul nespecific (echilibrarea hemodinamică a pacientului, administrarea de hemostatice – vitamina K, adrenostazin, etc. deşi discutabilă ca eficienţă sunt administrate în mod constant) şi măsurile terapeutice specifice, adresate leziunii hemoragice, care pot fi farmacologică, endoscopică sau chirurgicală.

Tratamentul farmacologic constă în administrarea intra arterială de vasopresină; aceasta realizează hemostaza în cele mai multe cazuri de hemoragii diverticulare sau prin angiodisplazie dar riscurile sunt semnificative (aritmii cardiace, ischemie mezenterică, insuficienţă renală, plus risc de recidivă hemoragică în peste jumătate din cazuri). Din aceste motive metoda este indicată foarte rar, ca tratament de rezervă doar la pacienţii cu hemoragii mari, cu risc chirurgical major şi la vârstnici.

Tratamentul endoscopic este adaptat în funcţie de cauza hemoragiei, dar mai puţin de un sfert din pacienţii cu HDI au leziuni care să poată fi tratată endoscopic:

- HDI de origine diverticulară: injectare de adrenalină, termocoagulare sau electrocoagulare bipolară, aplicare de clipuri.
- HDI prin malformaţii vasculare**:** injectare de adrenalină, termocoagulare sau electrocoagulare bipolar.
- HDI prin colită radică**:** termocoagulare, terapie laser sau coagulare cu plasmă cu argon.
- HDI de cauză anorectală: injectare de adrenalină, agenţi sclerozanţi, ligatura elastică a hemoroizilor interni.

Rata resângerării după hemostaza endoscopică este de 10-30%.

Tratamentul chirurgical este indicat în urgenţă în caz de eşec al celorlalte metode terapeutice şi în cazul persistenţei sau recidivei precoce a hemoragiei, care necesită transfuzii repetate. Intervenţia chirurgicală constă în colectomie segmentară (indicată doar după evidenţierea sediului hemoragiei, sau la pacienţii cu diverticuloză/angiodisplazii limitate la colonul stâng), colectomie totală (la bolnavii cu diverticuloză extinsă pe tot colonul şi când nu s-a putut identifica cu precizie sediul hemoragiei), rezecţii segmentare la pacienţii cu cancer colorectal, diverticul Meckel.

Lecturi recomandate:

1. Kim YD. Management of Acute Variceal Bleeding. *Clin Endosc*. 2014; 47(4): 308-314.
2. Gralnek IM et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-a46.
3. Ministerul Sănătăţii, *Ghiduri clinice. Hemoragiile digestive superioare* [Internet, accesat August 2017-www.ms.ro/ghiduri-clinice].
4. Ministerul Sănătăţii, *Ghiduri clinice. Ghid de management in hemoragiile digestive inferiooare acute* [Internet, accesat August 2017-www.ms.ro/ghiduri-clinice].

INTESTIN SUBȚIRE
ŞI
COLON

BOALA CELIACĂ

Camelia COJOCARIU

Cadru nosologic

Boala celiacă (enteropatie glutenică, intoleranţă la gluten, sprue celiac, sprue nontropical, steatoree idiopatică etc.) este o afecţiune cronică multiorganică autoimună care afectează intestinul subțire, la indivizi predispuşi genetic; afecțiunea este declanşată de ingestia de alimente ce conţin gluten (proteina din grâu, secară şi orz). Prima descriere în literatură a bolii a fost făcută de Samuel Gee în 1887, dar relatări asemănătoare despre o tulburare cronică de malabsorbție au fost semnalate încă din secolul doi.

Doar 1/3 din pacienții predispuși genetic, cu modificări histopatologice îndeplinesc criteriile diagnostice pentru boala celiacă (Bc), deoarece ingestia de alimente ce conţin gluten poate determina un spectru larg de manifestări:

- Bc (modelul clasic al intoleranţei la gluten),
- alergie la gluten (reacție imunologică IgE/nu mediată) – clasica alergie alimentară,
- sensibilitate la gluten non-celiacă – manifestări clinice, imunologice, morfologice precipitate de ingestia glutenului la indivizii la care Bc și alergia la gluten au fost exluse.

Epidemiologie

Prevalența Bc este în creștere constantă în ultimele decade ca urmare a fenomenului de globalizare a alimentației și a creșterii consumului de produse bogate în gluten dar, poate mai important, a ameliorării strategiei diagnostice şi implementării metodelor de *screening* la persoanele cu risc (programe implementate în multe țări). În rândul adolescenților, prevalența Bc poate ajunge la 1:184, iar raportul dintre cazurile nediagnosticate și cele diagnosticate este de 7:1. Toate studiile populaționale atrag atenția că prevalența Bc în populația generală este mare, iar numărul cazurilor diagnosticate reprezintă doar vârful icebergului persoanelor cu intoleranță la gluten.

Prevalența Bc este de 1:100 – 1:300 în cele mai multe țări (prevalența maximă este în Irlanda), dar este recunoscut că de cele mai multe ori boala este nediagnosticată: în 85% din cazuri, oamenii trăiesc cu Bc fără ca măcar să știe de existența acesteia.

Simptomele apar cel mai frecvent la sugari odată cu diversificarea alimentației, dar boala poate debuta și la vârsta adultă. Boala celiacă poate fi întâlnită la orice vârstă, dar peste 70% din totalul cazurilor nou-diagnosticate sunt de regulă la populația tânără 20-30 ani, cu raport femei: bărbați - 2:1.

Etiopatogenie

Patogeneza bolii este multifactorială, fiind rezutatul interacțiunii între factori de mediu, factori genetici și imunologici.

Factori de mediu – *Glutenul* (elementul esențial pentru declanșarea bolii) este un complex de proteine insolubil în apă, solubil în soluţiile alcoolice care se întâlnește în cereale precum grâu, secară, orz *(nu în ovăz)*. Glutenul este greu digerat de unele persoane; conţinutul crescut în prolină al gliadinei și proteinelor similare conţinute în cereale conferă rezistenţă la digestia proteolitică; oligopeptidele cu concentraţie crescută de prolină și glutamină se acumulează la nivelul intestinului subţire și exercită efecte citotoxice asupra mucoasei intestinale la indivizii cu predispoziţie genetică. Peptidele de tip gliadină induc modificări epiteliale prin activarea sistemului imun înnăscut, iar la nivelul laminei propria prin intermediul imunităţii adaptative. Imunogenitatea glutenului este diferită în diverse arii geografice și asta poate explica distribuția diferită a bolii în diverse regiuni.

Factori genetici – Bc are agregare familială, predispoziție genetică, dar nu este o boală ereditară; patogeneza este multifactorială, în care se intrică predispoziția genetică și factorii de mediu. Bc se asociază cu haplotipul HLA-DQ2 și HLA-DQ8; HLA-DQ2 este prezent la aproape 95% din bolnavii cu Bc.

Factori imunologici – Bc este o enteropatie imun mediată, în care intervin factori umorali și celulari. Factori umorali: *anticorpi anti-gliadină nativă* și *anti-gliadină deamidată* (DGP), *anticorpi anti-endomisium* (EMA), *anti-transglutaminază tisulară* (TTG). În Bc, mucoasa intestinală conține o populație crescută de limfocite T, cu creșterea numărului de limfocite CD_4^+ în lamina propria și a celor CD_8^+ intraepitelial.

Gliadina este responsabilă de declanșarea răspunsului imun prin legarea de transglutaminază (enzimă intracelulară). Transglutaminaza catalizează reacția de deaminare a glutaminei, cu declanșarea cascadei răspunsului imun. Sediul principal al procesului imunopatologic este la nivelul laminei proprii, rezultatul acestui proces fiind modificarea arhitecturii mucoasei intestinale, atrofia criptelor, modificarea funcțiilor enterocitare.

Tablou clinic

Boala celiacă apare cel mai frecvent la sugari odată cu diversificarea alimentației, dar poate debuta și la vârsta adultă. Manifestările clinice nu sunt specifice doar Bc, fiind comune tuturor sindroamelor de malabsorbție, indiferent de etiologie. Mult timp triada simptomatică clasică (circumstanța în care era diagnosticată de regulă boala) a fost reprezentată de diaree, steatoree și pierderea în greutate. Realitatea este că boala are un tablou clinic foarte variabil, de la forme clinice clasice la forme necaracteristice sau chiar complet asimptomatice (diagnosticate uneori întâmplător).

Manifestări digestive

Diareea este cel mai constant simptom, uneori cu aspect *steatoreic*, dar de cele mai multe ori se manifestă prin scaune neformate (apoase/păstoase), uneori până la 20/zi. De obicei bolnavii prezintă scaune diareice (3-6 scaune/zi), de ani de zile asociate cu disconfort abdominal, borborisme. Debutul sindromului diareic este de obicei insidios, de multe ori apare în copilărie (2-3 ani), alteori la copii mari/adolescenți sau la adult după vârsta de 20-30 ani. În mod clasic diareea apare la 1-2 ore după o masă cu paste făinoase de grâu (pâine, spaghete, tăiței).

Scăderea ponderală este un semn frecvent, determinat atât de malabsorbție, cât și de anorexie (pacienții evită să mănânce pentru a nu mai avea scaune diareice).

Meteorismul, flatulența, greața, durerile abdominale de intensitate moderată sunt alte simptome digestive prezente în mod variabil la pacienții cu Bc.

Manifestările extradigestive (expresie a faptului că Bc este o afecțiune multiorganică) sunt numeroase, polimorfe, secundare sindromului de malabsorbție.

Manifestări hematologice: anemia feriprivă (secundară malabsorbției fierului) este cea mai întâlnită manifestare; în practică, de multe ori diagnosticul Bc este urmarea investigării unei anemii feriprive fără cauză evidentă. Uneori, dacă deficitul de acid folic și vitamina B12 sunt importante, anemia poate avea caracter macrocitar.

Sindromul hemoragipar (secundar malabsorbției vitaminei K) se poate manifesta prin: epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive (rare); hemoragiile digestive sunt de obicei secundare unei complicații (adenocarcinom intestinal, limfom, etc).

Manifestări osteoarticulare – dureri osteovertebrale, la nivelul pelvisului, extremităților, uneori fracturi patologice, sunt determinate de osteopenia, osteomalacia, osteoporoza secundare malabsorbției calciului și vitaminei D.

Manifestări endocrine – amenoree, infertilitate, impotență, avorturi spontane, nașteri premature, pubertate tardivă, menarha tardivă, menopauza precoce.

În **Tabelul I** sunt sintetizate simptomele Bc, specifice sau nespecifice, atât pentru adulți cât și pentru copii.

La ***examenul clinic*** se poate constata: tegumente palide, uscate, aspre fanere friabile, limbă roșie, depapilată, ragade bucale, reducerea țesutului adipos, atrofii musculare, reducerea pilozității axilare și pubiene, distensie abdominală (prin meteorism, sau în cazurile de denutriție severă prin apariția ascitei).

Tabel I. Semne și simptome specifice și nespecifice ale Bc

Semne și simptome specifice la adulți	**Semne și simptome specifice la copii**	**Simptome nespecifice (adulți și copii)**
- Diaree cronică - Scădere ponderală - Astenie fizică - Distensie abdominală - Anemie feriprivă - Edeme - Osteoporoză	- Deficit de dezvoltare staturoponderală - Scădere ponderală - Diaree cronică - Distensie abdominală - Anemie feriprivă - Edeme - Hipotrofie musculară - Iritabilitate	- Distensie abdominală - Durere abdominală difuză - Astenie fizică, migrenă - Erupții cutanate (rash, psoriazis, vezicule) - Neuropatie periferică - Transaminaze crescute (fără cauză evidentă) - Deficit de acid folic/vitamina B12 - Reducerea densității minerale osoase - Infertilitate, avorturi spontane, nașteri premature - Pubertate întârziată, menarha tardivă, menopauza precoce - Carii dentare - Dispepsie, sațietate precoce, anorexie - Depresie, anxietate, iritabilitate, modificări ale comportamentului

Forme clinice ale Bc

1. ***Bc clasică*** este diagnosticată de regulă la pacienți tineri care se prezintă cu simptome/semne digestive sau extradigestive ale sindromului de malabsorbție: diaree, scădere ponderală, anemie feriprivă, distensie abdominală (datorită meteorismului), flatulență, edeme (prin hipoproteinemie), astenie etc. În cazul în care boala debutează în copilărie, pot apare și alte simptome: înârziere în dezvoltarea staturoponderală, vărsături, hipotrofie musculară, iritabilitate.

2. ***Bc atipică*** (fără tabloul clinic clasic). În acest caz, pacienții se pot prezenta cu simptome digestive nespecifice, fără semne ale sindromului de malabsorbție, sau doar cu manifestări extradigestive; de multe ori pacienții se prezintă pentru evaluarea unei anemii feriprive. Boala poate fi mono sau oligosimptomatică, intensitatea simptomelor fiind de cele mai multe ori redusă.

3. ***Bc asimptomatică*** definește formele de boală (diagnosticate de cele mai multe ori prin *screening*) la pacienți complet asimptomatici dar cu leziuni intestinale sugestive pentru Bc. Studiile familiale au arătat că aproape 50% din pacienții nou diagnosticați cu Bc sunt asimptomatici, iar dieta fără gluten la aceste persoane ameliorează semnificativ calitate vieții, motiv pentru care aceștia adoptă dieta fără gluten.

Date paraclinice

Investigațiile la pacienții cu Bc au două obiective: evaluarea răsunetului biologic al sindromului de malabsorbție și confirmarea diagnosticului (teste serologice, examen histopatologic al piesei de biopsie duodenală, teste genetice).

Biologic – datele biologice evaluează modificările secundare sindromului de malabsorbție (importante pentru conduita terapeutică, fără valoare diagnostică), care pot fi numeroase, în funcție de severitatea bolii:

- anemie feriprivă (microcitară), rar macrocitară, datorită deficitului de acid folic;
- hipoproteinemie, hipoalbuminemie;
- scăderea indicelui de protrombină (IP);
- hipocolesterolemie;
- hipokaliemie, hipocalcemie, hiponatremie.

Teste serologice

Pentru diagnosticul Bc se folosesc 2 tipuri de anticorpi:

- autoanticorpi anti autoantigene: anti-endomisium (EMA), anti-transglutaminază tisulară (TTG),
- anticorpi anti antigenul incriminat (gliadina): anti-gliadină nativă și anti-gliadină deamidată (DGP).

Detectarea unui deficit de IgA impune determinarea titrului anticorpilor IgG. Înalt specifici şi sensibili, utilizaţi în practica curentă pentru diagnostic sunt anticorpii antitransglutaminază de tip IgA. Determinarea anticorpilor este utilă pentru diagnostic, dar și pentru selectarea pacienților la care este necesară endoscopia digestivă și biopsia duodenală. Anticorpii anti-endomisium au specificitate de 98-100% și sunt considerați standard de diagnostic serologic.

Endoscopia digestivă superioară

Endoscopia digestivă superioară poate evidenția la bolnavii cu Bc, la nivelul duodenului următoarele modificări: aspect albicios-sidefat al mucoasei duodenale, aplatizarea pliurilor, aspect granular al mucoasei bulbului duodenal, absența vililor intestinali la magnificație, pattern mozaicat sau aspect fisurat al mucoasei duodenale (**Fig. 1**).

În cazul prezenței acestor modificări precum și la pacienții cu aspect normal endoscopic, dar cu suspiciune clinică înaltă de Bc, se recomandă prelevarea de biopsii (cel puțin 4) din D2 și bulbul duodenal.

Examen histopatologic

Modificările histologice la pacienții cu Bc sunt reprezentate de: atrofie vilozitară, hiperplazie criptală, cripte alungite, creșterea densității limfocitelor intraepiteliale, limfocite CD8+, infiltrat cu mononucleare în lamina propria, dispariția marginii în perie de la nivelul celulelor epiteliale (**Fig. 2**). Aceste modificări sunt caracteristice dar nu patognomonice pentru Bc; pot fi întâlnite în: parazitoze intestinale, enteropatia din sindroamele de imunodeficiență, enteropatii medicamentoase sau alergia la laptele de vacă, gastroenterita eozinofilică etc.

Fig. 1. Aspecte endoscopice sugestive pentru Bc

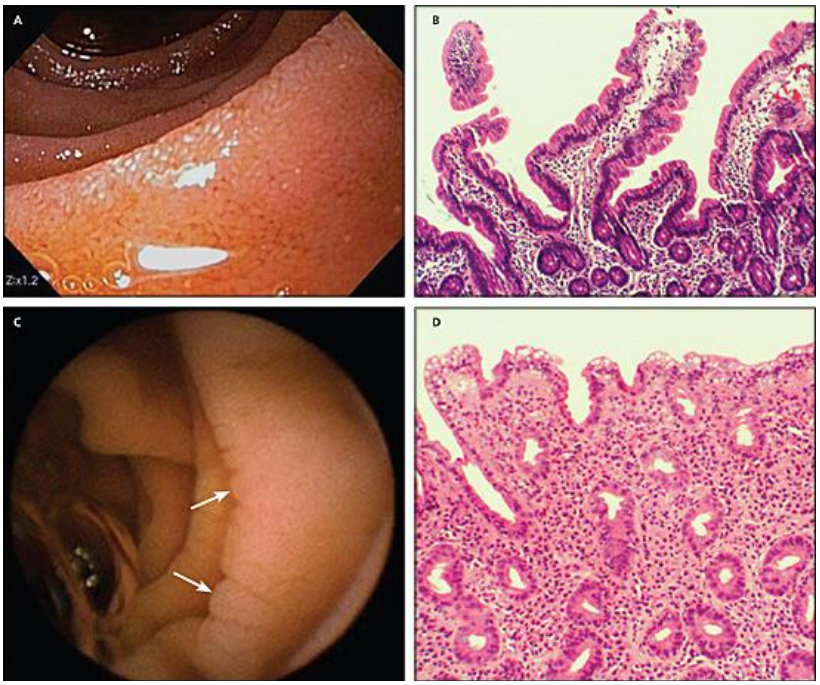


Fig. 2. Corelarea aspectului endoscopic (A,C) cu examenul histopatologic (B,D) - normal (A,B) şi în Bc (C,D).

Teste genetice

Majoritatea pacienților cu Bc au genotip HLA-DQ2/-DQ8; genotiparea poate fi utilă pentru diagnosticul formelor de Bc seronegative cu histologie sugestivă pentru Bc, dar nu este o metodă utilizată de rutină pentru diagnostic sau *screening*.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Standardul diagnostic al Bc înseamnă prezența *modificărilor histopatologice* asociate *testelor serologice pozitive:*

- atrofie vilozitară, hiperplazie criptală, cripte alungite, creşterea densității limfocitelor intraepiteliale, limfocite CD8+, infiltrat cu mononucleare în lamina propria, dispariția marginii în perie de la nivelul celulelor epiteliale,
- Ac anti-endomisium (EMA), anti-transglutaminază tisulară (TTG), Ac antigliadină nativă, Ac antigliadină deamidată (DGP).

Diagnosticul Bc este foarte facil la pacienții care se prezintă cu tabloul clinic clasic al bolii. Diagnosticul este însă de multe ori dificil de stabilit deoarece boala are un spectru mare de manifestări clinice: multe simptome pot fi atribuite la adulți sindromului de intestin iritabil, manifestările extraintestinale sunt numeroase şi pot fi interpretate în contextul altor afecțiuni. De multe ori, diagnosticul Bc este omis datorită ignorării lui la persoane cu simptome tipice/atipice pentru Bc, iar credința veche că Bc este rară este complet falsă.

Diagnostic diferențial

Boala celiacă trebuie diferențiată de alte afecțiuni digestive asociate cu diaree şi malabsorbție, afecțiuni organice sau funcționale: boala Crohn, sindromul de ansă oarbă, sindromul de intestin iritabil etc.

Modificările histopatologice (în special atrofia vilozitară) sunt sugestive pentru Bc, dar nu patognomonice deoarece pot fi prezente în multe alte condiții: malnutriție severă, gastroenterită eosinofilică sau autoimună, tuberculoza intestinală etc.

Tratament

Tratamentul Bc constă în: excluderea glutenului din alimentație, măsuri terapeutice cu caracter patogenic, tratament substitutiv şi al dezechilibrelor biologice, tratamentul complicațiilor.

Excluderea glutenului din alimentație constituie metoda terapeutică fundamentală. Regimul fără gluten este un regim pe viață, restrictiv, motiv pentru care câştigarea complianței şi încrederii pacientului este esențială. Pacienții trebuie informați cât mai corect şi complex în legătură cu boala, cu evoluția ei şi riscul apariției complicațiilor în cazul în care nu este respectată dieta. Colaborarea strânsă între pacient, medic şi dietetician este o condiție obligatorie pentru eficiența terapeutică.

Regimul fără gluten presupune respectarea a două principii: excluderea alimentelor care conţin gluten şi compensarea deficitelor cu alimente permise. Sunt interzise alimentele care conţin făină de grâu, orz, ovăz şi secară. Este admisă alimentaţia cu făină de orez, mălai, soia, cartofi. Atenţie deosebită trebuie acordată alimentelor care la prima vedere par să nu conţină gluten (dar care de fapt au cantităţi apreciabile): conserve de carne, peşte în sos, unele brânzeturi, mezeluri, îngheţată, supe semipreparate, etc. Pacienţii cu Bc trebuie să citească atent etichetele tuturor preparatelor pe care le cumpără, şi este preferabil să consume alimente din rafturile inscripţionate „produse fără gluten". Alimentaţia normală conţine aproximativ 13 g gluten/zi; o dietă cu mai puţin de 50 mg gluten/zi este considerată sigură la pacienţii cu Bc.

Respectarea dietei determină ameliorarea clinică (după 3-6 săptămâni de la începerea dietei), biologică şi histologică (după 3-6 luni sau chiar 2 ani).

Supravegherea respectării regimului se poate face prin dozarea anticorpilor antigliadină; aceştia se normalizează după câteva luni, până la un an de dietă corectă, dar vor creşte din nou în caz de renunţare la regim.

Măsuri terapeutice cu caracter patogenic

În cazurile în care nu se obţine ameliorarea simptomatologiei la eliminarea glutenului alimentar, sau la pacienţii cu forme severe, cu alterare marcată a stării generale (la care dieta ar avea efecte abia după câteva săptămâni), cu complicaţii (jejunoileită ulcerată) se poate administra *corticoterapie orală* în doze medii (10-20 mg de 2 ori/zi) pentru o perioadă de 4-8 săptămâni.

Tratamentul imunosupresor (azatioprina, ciclosporină, ciclofosfamidă) este indicată în cazurile de Bc refractară (care nu răspund la dietă corectă).

Corectarea deficitelor nutriţionale are ca obiective reechilibrarea hidroelectrolitică, corectarea deficitelor vitaminice, proteice, anemiei. Aceasta presupune evaluarea cât mai completă a pacienţilor, cu testarea deficitelor vitaminice (A, D, E, B12), acidului folic (deficitul acestuia accentuează modificările vilozitare), vitaminei K (determinarea timpului de protrombină), fierului. În cazurile de denutriţie severă poate fi necesară nutriţia parenterală.

Tratamentul complicaţiilor

Complicaţiile maligne – tratament chirurgical, chimio- şi radioterapie.

Jejunoileita – rezecţie chirurgicală în cazurile în care leziunile sunt limitate la un segment; în celelalte cazuri se recomandă nutriţie parenterală, corticoterapie plus azatioprină.

Osteopatia metabolică – administrare de calciu şi vitamina D.

Complicaţii/prognostic

Boala celiacă este o afecţiune cronică, istoria sa naturală fiind marcată de perioade de remisiune spontană şi recăderi. Prognosticul depinde de momentul diagnosticului şi de corectitudinea tratamentului; diagnosticată târziu şi netratată determină sindrom de malabsorbţie cu modificări biologice semnificative şi cu posibilă evoluţie letală.

În evoluție, în special la pacienții care nu respectă dieta sau sunt diagnosticați tardiv, pot apare numeroase complicații:

- ***complicații maligne*** – adenocarcinoame ale intestinului subțire, tumori orofaringiene, limfoame maligne. Risc crescut pentru aceste complicații au pacienții de sex masculin, cu evoluție a bolii de peste 20 ani și care nu respectă dieta. *Adenocarcinomul* de intestin subțire se poate manifesta prin hemoragie digestivă manifestă, anemie feriprivă severă (prin hemoragii oculte cronice), simptome de ordin general de impregnare neoplazică sau sindrom ocluziv/subocluziv. Spre deosebire de limfoame, regimul fără gluten nu reduce riscul de apariție a adenocarcinomului jejunal. *Limfoamele intestinale* (localizate de regulă la nivelul jejunului) pot fi diagnosticate în două circumstanțe: abdomen acut chirurgical (ocluzie sau perforație intestinală) la un pacient fără Bc cunoscută sau lipsa de răspuns la dieta corectă la un pacient cu Bc cunoscută, la care în plus apare scădere ponderală semnificativă, febră, alterarea stării generale.
- *jejunoileita ulcerativă* – este determinată de apariția de ulcere cu dispunere transversală, profunde, la nivelul jejunului și ileonului. Clinic, pacienții prezintă sindrom de malabsorbție sever, scădere ponderală; complicațiile sunt de regulă majore: hemoragii digestive, ocluzii intestinale, perforații.
- *complicații endocrine* – infertilitate, hipogonadism, insuficiență corticosuprarenală, hiperparatiroidism.
- *osteopatia metabolică* – tulburările metabolismului fosfocalcic pot determina osteomalacie, osteopenie, osteoporoză. Pacienții pot prezenta dureri osoase, artralgii, fracturi spontane sau la traumatisme minime.

Prevenție primară/screening

În Bc nu există metode clar definite de ***profilaxie primară***, cu atât mai mult cu cât trebuie avut în vedere determinismul genetic al bolii; introducerea în alimentația copiilor a glutenului după vârsta de 12 luni nu s-a dovedit o metodă eficientă de profilaxie primară. Profilaxia bolii poate fi doar ***secundară*** și urmărește diagnosticul precoce al afecțiunii și profilaxia recăderilor.

Diagnosticul precoce înseamnă depistarea activă a bolii (screening) la persoanele care prezintă simptome ce fac parte din tabloul clinic al Bc sau la persoanele care au afecțiuni recunoscute a se asocia mai frecvent cu Bc; *screening*-ul în populația generală nu este recomandat. Grupele populaționale care ar trebui evaluate pentru Bc sunt prezentate în **Tabelul II**.

Cel mai utilizat test de *screening* (datorită sensibilității și specificității ridicate) constă în determinarea anticorpilor antitransglutaminază de tip IgA și IgG pentru cei la care se detectează deficit de IgA. În cazul testului serologic pozitiv, pacienții vor fi evaluați în continuare (biospie duodenală) pentru confirmarea bolii.

Tabel II. Grupe populaționale cu risc pentru Bc

Pacienți cu manifestări clinice sugestive pentru Bc	**Afecțiuni asociate cu risc crescut de Bc**
Diaree cronică Anemie feriprivă Scădere ponderală Întârziere în creștere și dezvoltare Pubertare întârziată, infertilitate Amenoree primară/secundară Oboseală cronică Ataxie Sindrom de hepatocitoliză	Diabet zaharat tip 1 Dermatită herpetiformă Tiroidită autoimună Afecțiuni hepatice autoimune Deficiență selectivă de IgA Rudele de gradul I ale pacienților cu Bc

Tendințe/noutăți

Diagnosticul precoce al Bc este o condiție principală pentru creșterea calității bolnavilor și pentru reducerea riscului de apariție a complicațiilor.

Mult timp pentru diagnostic a fost utilizat, și considerat suficient, *testul terapeutic* – ameliorarea simptomatologiei sub dietă fără gluten. Această atitudine este greșită deoarece poate duce la stabilirea eronată a diagnosticului de Bc la pacienți cu sensibilitate la gluten, dar fără Bc, sau de multe ori poate subdiagnostica boala, întârziind mulți ani diagnosticul.

În Bc standardul de diagnostic este reprezentat de asocierea testelor serologice pozitive cu modificări histopatologice sugestive – serologia specifică pozitivă la pacienți cu atrofie vilozitară confirmă diagnosticul de boală celiacă.

Depistarea activă a Bc la persoanele cu risc crescut permite diagnosticarea bolii în faze precoce.

Lecturi recomandate

1. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2016
2. Ludvigsson et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016; 65: 1242-1251.
3. Husby et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Ana-Maria SÎNGEAP

Cadru nosologic

Tumorile intestinului subțire sunt neoplazii cu punct de plecare duodenal, jejunal sau ileal.

Se clasifică în ***benigne***: adenoame, leiomioame, lipoame, fibroame, hemangioame, hamartoame și ***maligne***: adenocarcinoame, tumori neuroendocrine, limfoame, tumori stromale.

Tumorile intestinului subțire sunt rare, reprezentând global (atât benigne, cât și maligne) mai puțin de 5% din totalul tumorilor tractului digestiv. Raritatea lor, precum și tabloul clinic nespecific și variabil determină în cele mai multe cazuri un diagnostic tardiv, la aproximativ 50% dintre pacienți în stadiu avansat de boală, implicând pronostic nefavorabil.

Epidemiologie

Deși intestinul subțire reprezintă aproximativ 75% din lungimea și 90% din suprafața tubului digestiv, tumorile maligne de intestin subțire dețin un mic procent: 1-2% din totalul tumorilor tractului digestiv, iar raportat la totalitatea cazurilor de cancer, reprezintă 0,5%. Incidența scăzută a tumorilor de intestin subțire comparativ cu incidența relativ mare a neoplasmelor colo-rectale poate fi explicată prin contactul mai scăzut al componentelor solide carcinogenetice cu mucoasa intestinală, timpul de tranzit mai rapid, popularea bacteriană mai scăzută, rolul protector al țesutului limfoid mucos.

În ultimii ani, incidența tumorilor de intestin subțire a înregistrat o creștere evidentă, care poate fi explicată cel puțin parțial prin progresele tehnicilor de explorare. De exemplu, apariția videocapsulei endoscopice a dublat rata de diagnostic a acestora.

Tablou clinic

Tumorile benigne

Simptomatologia este nespecifică, putând fi reprezentată de: dureri abdominale, ocluzie, hemoragie digestivă.

Adenoamele, reprezentând 25% din tumorile benigne ale intestinului subțire, cel mai frecvent cu sediul în duoden, se clasifică în: tubulare, viloase și tubulo-viloase. Ca și polipii colonici, pot urma secvența adenom-carcinom. Adenoamele de tip vilos au cel mai mare risc carcinogen. Întrucât se asociază cu polipi colonici sincroni, prezența acestora impune efectuarea unei colono-

scopii. În afară de cazurile sporadice, adenoamele se pot dezvolta și în cadrul sindroamelor de polipoză adenomatoasă familială, cu risc mai mare de malignizare. Un tip particular îl constituie adenoamele glandelor Brunner, dezvoltate prin hiperplazia sau hipertrofia glandelor exocrine ale duodenului proximal.

Hamartoamele apar în cadrul sindromului Peutz-Jeghers, boală cu transmitere ereditară autosomal dominantă, în care se dezvoltă multipli polipi hamartomatoși (non-neoplazici) în întreg tractul digestiv. Se asociază cu hiperpigmentare cutaneo-mucoasă, sub formă de macule melanocitice. Dimensiunile polipilor variază de la câțiva milimetri la câțiva centimetri și pot determina simptome prin: obstrucție, invaginație, hemoragie. Pe parcursul vieții, pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers prezintă risc de până la 90% de dezvoltare a unei neoplazii digestive (intestin subțire, colon, stomac, pancreas) sau extradigestive (uter, ovar, plămân, sân, testicul).

Sindroamele de polipoză gastro-intestinală sunt prezentate în **Tabelul I**.

Tabel I. Sindroamele de polipoză gastro-intestinală

Sindrom	**Ereditar**	**Sediu**	**Histopatologie**	**Potențial de malignizare**	**Leziuni asociate**
Sindromul Gardner	Da	Intestin subțire și colon	Adenom	Da	Ampulom vaterian malign, osteoame, chisturi epidermoide
Sindromul Turcot	Da	Colon	Adenom	Da	Tumori ale sistemului nervos central
Sindromul Peutz-Jeghers	Da	Stomac, intestin subțire și colon	Hamartom	Rar	Tumori de sân, ovar, uter, pancreas; hiperpigmentare cutaneo-mucoasă
Polipoza juvenilă	Da	Stomac, intestin subțire și colon	Hamartom sau adenom	Rar	Anomalii congenitale
Polipoza colonică familială	Da	Colon	Adenom	Da	-
Sindromul Cronkhite-Canada	Nu	Stomac, intestin subțire și colon	Hamartom	Da, până la 15%	Alopecie, vitiligo sau hiperpigmentare, distrofia unghiilor
Sindromul Cowden	Da	Stomac, intestin subțire și colon	Hamartom	Rar	Tumori cutanate, sân, tiroidă, os, SNC

Leiomioamele se dezvoltă intramural, din submucoasă (din musculara proprie) și conțin celule musculare netede bine diferențiate; la dimensiuni de sub 4 cm, riscul de transformare malignă este foarte mic. Pot determina obstrucție intestinală când se extind intraluminal, sau se pot ulcera cu apariția hemoragiei digestive.

Lipoamele se dezvoltă din țesutul adipos submucos, apar mai frecvent în duoden și ileon; adesea sunt diagnosticate fortuit în cadrul explorărilor imagistice.

Hemangioamele sunt rare; se pot prezenta cu tablou de hemoragie digestivă.

În cadrul neurofibromatozei sistemice (boala von Recklinghausen) pot apărea până la un sfert din cazuri *neurofibroame* submucoase la nivelul intestinul subțire. În majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, dar dacă se ulcerează pot determina hemoragie digestivă.

Tumorile maligne

Sunt reprezentate de: adenocarcinom (cu sediul cel mai frecvent în duoden), tumori neuroendocrine (majoritatea carcinoide, situate cel mai frecvent la nivelul ileonului), limfoame, tumori stromale (care se pot dezvolta în orice segment de la nivelul intestinului subțire).

Adenocarcinomul: reprezintă 25-40% din tumorile maligne ale intestinului subțire. Este localizat cel mai frecvent la nivel duodenal, în particular în vecinătatea ampulei lui Vater, cu scăderea frecvenței progresiv către jejun și ileon. Are ca factori de risc: sexul masculin, boala Crohn (pentru sediul ileal), boala celiacă, polipoza adenomatoasă familială, radioterapia.

Tablou clinic: în stadiile precoce, sunt de obicei asimptomatice. Tabloul clinic este dominat de: durere abdominală, greață, vărsături, ocluzie intestinală, scădere ponderală, hemoragie digestivă. Simptomele depind de localizarea și dimensiunile tumorii.

Tumorile neuroendocrine: se dezvoltă din sistemul neuroendocrin intestinal (celulele enterocromafine de la baza criptelor), care secretă peptide și amine biologic active, cu sindroame clinice variabile în funcție de produsul hormonal secretat. Majoritatea tumorilor neuroendocrine sunt reprezentate de tumorile carcinoide, urmate de gastrinoame. Mult mai rare sunt tumorile de tipul: insulinoame, somatostatinoame, VIP-oame. Pot apărea izolat sau în cadrul unor sindroame de neoplazie endocrină multiplă (MEN1, MEN2, alte sindroame mixte).

Tumorile carcinoide sunt tumori neuroendocrine bine diferențiate, reprezentând 75% din totalitatea acestora. La nivelul intestinului subțire, sunt situate în special la nivelul ileonului, adesea sub formă de noduli multipli (**Fig. 1**).

Fig. 1. Tumori carcinoide ileale – videocapsulă endoscopică

Evoluția este multă vreme asimptomatică. Expresia clinică apare în momentul creșterii dimensionale – cu durere abdominală sau cu efect de obstrucție intestinală, precum și prin secreția hormonală (**Tabel II**), determinând sindromul carcinoid. De menționat că tabloul clinic al sindromului carcinoid apare atunci când este depășită capacitatea ficatului de a neutraliza serotonina, astfel produșii de secreție ajung în stare activă în circulația sistemică (situația metastazelor hepatice sau a tumorilor primitive extra-intestinale).

Tabel II. Produșii de secreție hormonală a tumorilor carcinoide

Amine	Serotonina 5-hidroxi-triptofan Histamina Dopamina
Polipeptide	Polipeptidul pancreatic Bradikinina Somatostatina Gastrina Neurokinina Cromogranina A Somatotropul
Prostaglandine	

- *Sindromul carcinoid* se manifestă prin: diaree și crampe abdominale, flush cutanat și telangiectazii, insuficiență cardiacă dreaptă prin fibroză endocardică tricuspidiană, bronhospasm. Forma severă a sindromului, denumită ”criza carcinoidă”, este precipitată de anestezie, intervenții chirurgicale, chimioterapie și poate angaja pronostic vital prin: hipertensiune sau hipotensiune refractară la tratament, alterarea statusului mintal, bronhocostricție severă.

Gastrinoamele se dezvoltă în majoritatea cazurilor în pancreas, dar în cadrul sediului reprezentat de ”triunghiul gastrinoamelor”, pot apărea și la

nivelul duodenului, frecvent multiple, de obicei de dimensiuni mai mici, cu potențial malign mai redus comparativ cu gastrinoamele pancreatice. Sindromul Zollinger-Ellison, expresia clinică a hipersecreției de gastrină, este prezentat în capitol separat.

Limfoamele intestinale: pot apărea ca limfoame primitive gastrointestinale sau ca determinare intestinală a unui limfom cu afectare sistemică.

Limfoamele primitive gastrointestinale reprezintă cea mai frecventă formă de limfom extraganglionar, pentru susținerea diagnosticului acestuia fiind necesare următoarele condiții: absența adenopatiilor periferice sau mediastinale; frotiu sanguin periferic normal; fără afectare hepatică sau splenică. Pot fi cu celulă B (MALT – țesutul limfoid asociat mucoaselor, limfomul cu celule în manta, limfom cu celulă B mare, limfom Burkitt) sau T. Factorii de risc asociați apariției limfoamelor primitive intestinale sunt: tratamentul imunosupresor de lungă durată, radioterapia, boala Crohn, boala celiacă, sindroamele de imunodeficiență, bolile autoimune (**Fig. 2**).

Fig. 2. Limfom primitiv intestinal – aspect enteroscopic

Tablou clinic: frecvent, anorexie, durere abdominală, scădere ponderală, vărsături, tulburări de tranzit; mai rar, hemoragie digestivă sau perforație.

Sarcoamele (tumori mezenchimale) reprezintă 10% din tumorile intestinului subțire. Cel mai importante două tipuri de sarcom sunt: *leiomiosarcomul* – care poate atinge dimensiuni relativ mari, de peste 5 cm, cu manifestări clinice de tip obstructiv, hemoragic sau masă abdominală palpabilă și *tumora stromală gastro-intestinală* (*GIST*) – peste 80% din cazuri derivate din celulele interstițiale ale lui Cajal.

GIST exprimă proteina kit (CD117), un receptor membranar cu activitate tirozin-kinazică, ce poate fi identificată prin studii imunohistochimice.

Sediul cel mai frecvent la nivel digestiv al tumorilor *stromale* este stomacul (60-70%), urmat de intestinul subțire (20-25%) (**Fig. 3**); sediul rectal este cel mai puțin frecvent (5%). Sunt tumori submucoase, bine vascularizate,

cu dimensiuni variabile, de la 1 cm până la 40 cm. Pot fi benigne sau maligne, în funcție de indexul mitotic.

Tabloul clinic al tumorilor stromale: dureri abdominale, hemoragie digestivă prin ulcerația tumorii, masă palpabilă. Au dezvoltare predominant extraluminală, astfel încât obstrucția intestinală este un simptom puțin frecvent și de apariție tardivă în evoluție. Frecvent sunt depistate radiologic sau endoscopic în cadrul investigațiilor unui sindrom dispeptic nespecific sau scăderii ponderale.

(a) (b)

Fig. 3. Tumori stromale: (a) duodenală; (b) jejunală ulcerată; explorare cu videocapsula endoscopică

Tumorile metastatice ale intestinului subțire: apar în cadrul diseminării hematogene – cu punct de plecare melanom (**Fig. 4**) sau tumori primitive de plămân, sân, ovar, uter, colon, precum și în cadrul afectării prin contiguitate pe cale peritoneală – cu pornire de la tumori de stomac, ovar sau colon.

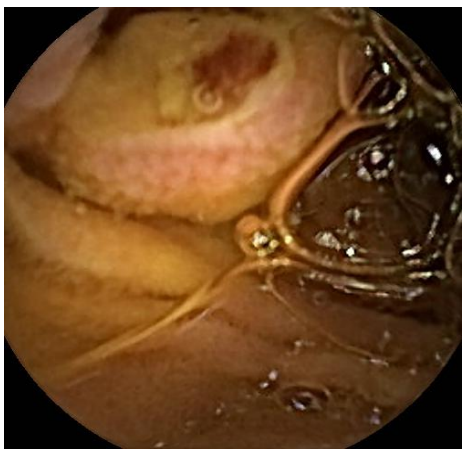


Fig. 4. Melanom malign amelanic metastatic – explorare cu videocapsula endoscopică

Diagnostic

Suspiciune clinică

În stadiile precoce, tumorile intestinului subțire sunt de obicei asimptomatice. În evoluție, *simptomele* depind de tipul, localizarea și dimensiunile tumorii. Leziunile situate distal de unghiul lui Treitz se manifestă de regulă cu sindrom ocluziv sau hemoragie, în timp ce tumorile stromale se prezintă cel mai frecvent cu hemoragie digestivă manifestă. Circumstanțele de evocare a unei tumori de intestin subțire sunt: durere abdominală recurentă, adesea cu caracter de crampă, de cauză neexplicată; episoade repetitive de ocluzie sau subocluzie intestinală; hemoragie digestivă de cauză neprecizată (obscură).

Când este prezent, sindromul carcinoid reprezintă un argument clinic important de suspiciune pentru tumorile neuroendocrine specifice.

La *examenul fizic*, pot să nu existe modificări sau se pot întâlni: flush facial, telangiectazii, wheezing, suflu cardiac, masă abdominală palpabilă, hepatomegalie.

Examene paraclinice

Biologic, cea mai frecventă modificare o reprezintă anemia cu caracter feripriv.

De asemenea, testul hemoragiilor oculte în scaun poate fi pozitiv.

Hipoglicemia este întâlnită în *insulinoame*.

Markerul tumoral ACE (antigenul carcinoembrionar) poate fi crescut în cazul *adenocarcinoamelor,* dar nu este un test diagnostic sensibil sau specific.

Pentru *tumorile carcinoide*, sunt utile: acidul 5-hidroxiindol acetic (5-HIIA) urinar (metabolismul final al serotoninei), măsurat în volumul urinar pe 24 de ore, crescut la peste 100 mg/24 h; cromogranina A serică, mai sensibilă dar mai puțin specifică decât 5-HIIA urinar; serotonina serică; neuron-specific enolaza (NSE).

Alți markeri hormonali specifici: gastrina serică, insulinemia serică, peptidul C, polipeptidul pancreatic.

Examene radiologice

Radiografia abdominală pe gol: nu are rol în diagnosticul pozitiv al tumorilor de intestin subțire, dar poate evidenția sindromul ocluziv apărut ca și complicație a acestora (niveluri hidro-aerice).

Examenul baritat al intestinului subțire: are avantajul non-invazivității, dar este iradiant și cu sensibilitate scăzută. Poate evidenția leziuni de masă sau intususcepții.

Enteroclisis: are sensibilitate și specificitate mai mare decât examenul baritat convențional, dar este mai dificil tehnic (necesită intubare cu sondă naso-jejunală pentru administrarea substanței de contrast).

Examenul computer tomografic (CT): este util atât în diagnosticul pozitiv al tumorilor de intestin subțire, cât și în stadializarea tumorilor maligne.

Enterografia CT (entero-CT): pacientului i se administrează pe cale orală substanță de contrast diluată care permite, prin distensia intestinului subțire, vizualizarea cu mai mare acuratețe (**Fig. 5**).

Fig. 5. Tumoră stromală jejunală – aspect entero-CT

Enterografia RMN (entero-RMN): mai puțin disponibilă decât examenul CT, are mare acuratețe diagnostică, precum și înaltă valoare predictivă negativă.

Scintigrafia cu receptori de somatostatină (octreotid marcat cu Indiu 111) – Octreoscan®, poate localiza tumorile carcinoide (cu peste 90% sensibilitate), precum și alte tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice.

PET-scan – tomografia cu emisie de pozitroni, pentru diagnosticul tumorii primitive sau metastazelor, cu rol deosebit de important în evaluarea pacienților cu limfoame maligne ganglionare/ extraganglionare. Rezultate fals pozitive pot apărea în boala Crohn, enterita radică, boala grefă-contra-gazdă.

Examene endoscopice

Endoscopia digestivă superioară: utilă când tumora de intestin subțire este situată la nivelul duodenului proximal.

Enteroscopia: vizualizează intestinul subțire dincolo de unghiul lui Treitz (**Fig. 6**), prezentând avantajele prelevării de biopsii și efectuării de gesturi terapeutice (polipectomie, coagulare). Variantele tehnice sunt: *push-enteroscopia* (intubare orală cu un endoscop dedicat, mai lung – enteroscop); *enteroscopia spirală* – enteroscopul standard este înfășurat într-o spirală care poate fi manevrată cu ușurință cu ajutorul unui mâner, se efectuează mișcări circulare care permit avansarea enteroscopului prin înșurubare; *enteroscopia cu balonaș unic* – enteroscop + sistem tubular din plastic care îmbracă endoscopul (”overtube”) și care are atașat la extremitatea distală un balonaș (secvența este: se avansează cu tubul exterior cu balonaș; se umflă balonașul; se retrage atât endoscopul, cât și tubul cu balonaș; astfel, intestinul subțire se pliază pe enteroscop); *enteroscopia cu balonaș dublu*: ”overtubul” are câte un balonaș la

fiecare capăt, care se umflă și de dezumflă alternativ, permițând înaintarea ”pas cu pas”.

Fig. 6. Tumora submucoasă (GIST) jejunală evidențiată prin enteroscopie

Enteroscopia intraoperatorie: este o metodă rezervată cazurilor nerezolvate prin celelalte metode diagnostice sau terapeutice, fiind dificilă tehnic și cu risc de morbiditate (perforație intestinală, ileus, ischemie mezenterică).

Videocapsula endoscopică este o metodă modernă de vizualizare a intestinului subțire, odată cu apariția acesteia rata de diagnostic al tumorilor de intestin subțire s-a dublat. A devenit prima linie de investigație în patologia intestinului subțire. Este non-invazivă și vizualizează până la 80% din cazuri integral intestinul subțire; prezintă riscul retenției și dezavantajul imposibilității de prelevare de biopsii.

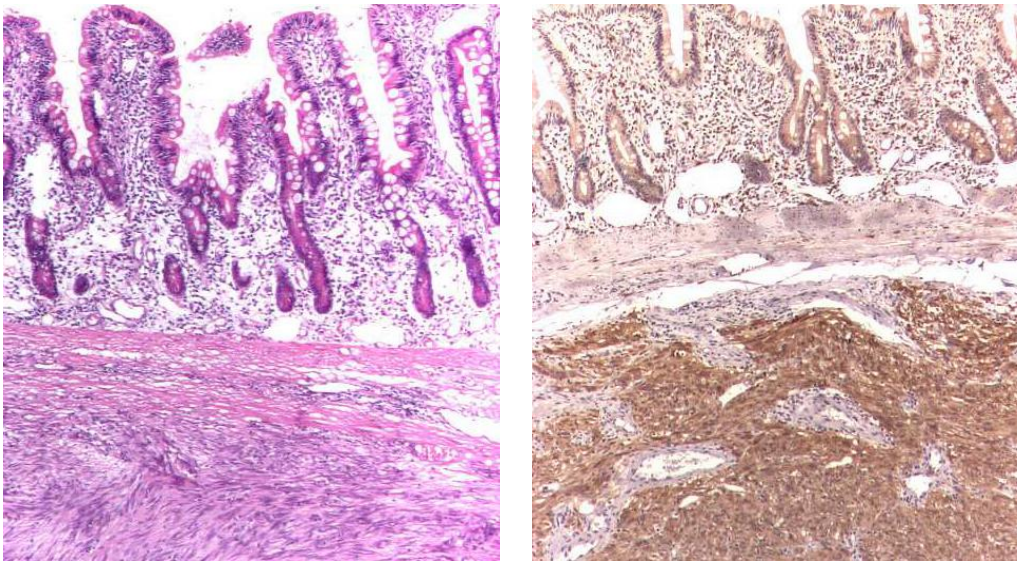
Avantajele și limitele explorărilor endoscopice în diagnosticul tumorilor de intestin subțire sunt prezentate în **Tabelul III**.

Tabel III. Metodele endoscopice de diagnostic al tumorilor de intestin subțire

Metodă	**Avantaje**	**Limite**
Endoscopia digestivă superioară	Prelevare biopsii Efectuare polipectomie	Vizualizează doar duodenul proximal
Push-enteroscopia *Enteroscopia spirală*	Vizualizează duodenul și jejunul Prelevare biopsii	Invazivă Necesită sedare/ anestezie Nu vizualizează integral intestinul subțire
Enteroscopia cu balonaș *- unic* *- dublu*	Poate vizualiza integral intestinul subțire Prelevare biopsii	Invazivă Necesită sedare/ anestezie Puțin accesibilă Consumatoare de timp Risc complicații (pancreatită, perforație)
Videocapsula endoscopică	Noninvazivă	Nu poate preleva biopsii Contraindicată în suspiciunea de obstrucție intestinală

Eco-endoscopia cu prelevare de biopsie prin ***aspirație cu ac fin*** este indicată în tumorile submucoase ale tubului digestiv superior – în special gastrice, suspectate stromale. Descrierea poate orienta asupra naturii benigne sau maligne, iar analiza materialului citologic stabilește diagnosticul pozitiv. Aspectul regulat al marginilor, structura omogena, dimensiunea sub 3 cm orientează spre o tumoră benignă, în timp ce marginile neregulate, structura neomogenă și prezența adenopatiilor sugerează natura malignă.

Examenul anatomopatologic al probei de biopsie sau al piesei operatorii încadrează tumora ca diagnostic de certitudine, pe baza colorațiilor convenționale (celule cu aspect fusiform) (**Fig. 7a**), speciale sau studiilor de imunohistochimie (**Fig. 7b**). Markerii utili în diagnosticul diferențial sunt: antigenul CD117 pozitiv la peste 95% din GIST; sinaptofizina sau cromogranina pozitive în tumorile neuroendocrine; antigene de suprafață specifice pentru limfoamele cu celulă B sau T.



(a) (b)

Fig. 7. Aspect histopatologic de tumoră stromală jejunală:
colorație HE – (a) celule cu aspect fusiform;
(b) imunohistochimie – CD 117 pozitiv

De asemenea, examenul histopatologic permite aprecierea, în cazul tumorilor stromale (GIST), a riscului de malignitate, pe baza valorii indexului mitotic (numărul de mitoze pe 50 de câmpuri) și dimensiunii tumorii (**Tabelul IV**).

Tabel IV. Criteriile de apreciere a riscului de malignitate pentru GIST

RISC	DIMENSIUNEA TUMORII (cm)	INDEXUL MITOTIC (/câmp)
Foarte scăzut	< 2	< 5
Scăzut	2-5	< 5
Intermediar	< 5 5-10	6-10 < 5
Înalt	>5 >10 Oricare	>5 Oricare >10

Diagnostic

Diagnostic diferențial

În funcție de expresia ***clinică***, se impune diagnosticul diferențial al: durerii abdominale, sindromului subocluziv sau ocluziv, sindromului diareic cronic sau al hemoragiei digestive. Circumstanțele de evocare clinică a unei tumori de intestin subțire sunt: durere abdominală recurentă, frecvent cu caracter de crampă, fără cauză decelată; episoade repetitive de ocluzie sau subocluzie intestinală; hemoragie digestivă de cauză neprecizată (obscură), manifestă sau ocultă, după efectuarea de primă linie a investigațiilor endosopice convenționale (endoscopie digestivă superioară, colonoscopie); sindrom diareic cronic, fără confirmarea unei alte cauze organice sau funcționale.

Flush-ul din cadrul sindromului carcinoid poate fi întâlnit şi în alte situații, prezentate în **Tabelul V**.

Tabel V. Cauze de flush

Tumori	Sindrom carcinoid Feocromocitom Mastocitoza sistemică
Cauze neuro-vegetative	Neuropatie diabetică Climax Epilepsie
Medicamente	Blocanți ai canalelor de calciu Disulfiram
Dermatologice	Cuperoza

Din punct de vedere ***imagistic***, se ridică problema diferențierii tumorilor de mase pseudotumorale (în special în cazul explorării prin videocapsula

endoscopică – **Fig. 8**), fiind importantă stabilirea naturii benigne sau maligne a tumorii (în special problematică în cazul tumorilor submucoase, cu aspect asemănător macroscopic) cu încadrare anatomopatologică, elucidată prin examenul histopatologic standard sau imunohistochimic. Deși rare, trebuie excluse tumorile maligne metastatice.

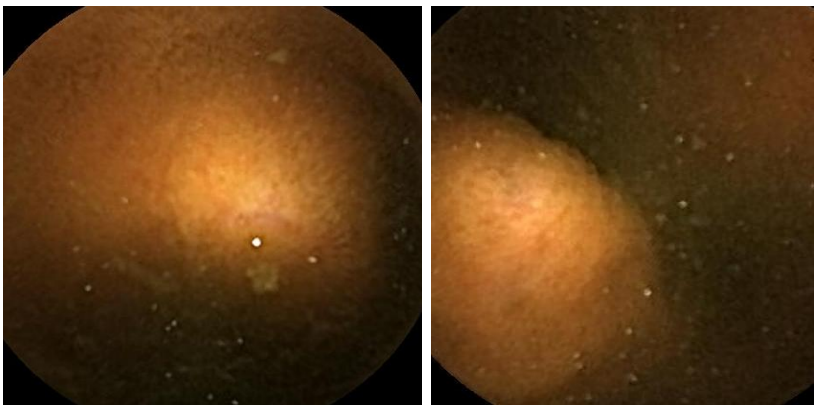


Fig. 8. Mase jejunale – aspect de videocapsulă endoscopică

Stadializare

Stadializarea se efectuează în funcție de tipul histologic al tumorii. Pentru tumorile maligne ale intestinului subțire de tip adenocarcinom, se utilizează stadializarea în sistemul TNM, prezentată cu titlu informativ în **Tabelul VI**.

Limfoamele sunt stadializate conform clasificării Ann Arbor (**Tabel VII**).

Tabel VI. Stadializarea adenocarcinoamelor de intestin subțire

T = tumora primară	
Tx	Nu poate fi determinată
T0	Fără evidențiere
Tis	Carcinom *in situ*
T1	Invadează lamina proprie sau submucoasa
T2	Invadează musculara proprie
T3	Invadează seroasa sau țesutul perimuscular non-peritoneal pe < 2 cm
T4	Pătrunde în peritoneul visceral sau invadează alte organe
N = ganglionii regionali	
Nx	Nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze ganglionare
N1	Cu metastaze ganglionare

M = metastaze la distanță	
Mx M0 M1	Nu pot fi determinate Absente Prezente
Stadializare	
Stadiul 0 Stadiul I Stadiul II Stadiul III Stadiul IV	TisN0M0 T1-2N0M0 T3-4N0M0 Orice T, N1M0 Orice T, orice N, M1

Tabel VII. Stadializarea limfoamelor intestinale

Stadiul I	O singură zonă ganglionară sau un singur organ extralimfatic
Stadiul II	Două sau mai multe regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului
Stadiul III	Regiuni ganglionare de o parte și de alta a diafragmului +/- splina
Stadiul IV	Organe extralimfatice
-/+ semne sistemice **A**: absente **B**: prezente	Febră, transpirații, scădere ponderală

Pentru tumorile stromale se utilizează o clasificare specială TNMG, în care T este în funcție de dimensiunea tumorii (T1 <2 cm, T2 = 2-5 cm, T3 = 5-10 cm, T4 >10 cm), iar G reprezintă ”gradul histologic”, exprimat prin indexul mitotic (G1 = grad scăzut, index mitotic $\leq$ 5/50 HPF, G2 = grad înalt, index mitotic > 10/50 HPF).

De asemenea, tumorile carcinoide sunt stadializate după un sistem adaptat, în care T este clasificată pe criterii atât de invazie în profunzime cât și dimensionale.

Tratament

Tratamentul tumorilor benigne

În general, rezecția tumorilor benigne este indicată când acestea sunt simptomatice, când există dubii diagnostice sau când se suspectează/confirmă degenerare malignă (**Tabel VIII**).

Tabelul VIII. Conduita terapeutică în tumorile benigne

Tumora	**Tratament**	**Indicație, observații**
Polipi adenomatoși	Polipectomie endoscopică (cu ansa)	Când sunt abordabili endoscopic
	Excizie chirurgicală	Cand nu este fezabilă tehnic polipectomia endoscopică
	Se recomandă și colonoscopie	
Lipoame	Rezecție	Doar dacă sunt simptomatice
Leiomioame	Rezecție	Simptomatice Suspiciune GIST Suspiciune leiomiosarcom
Hamartoamele din sindromul Peutz-Jeghers	Polipectomie Enterectomie	Simptomatice Degenerare malignă

Tratamentul tumorilor maligne

Adenocarcinomul. În stadiile precoce, *chirurgia* este potențial curativă. În funcție de localizarea tumorii, intervenția poate fi: rezecție segmentară (în limite de siguranță oncologică); duodenopancreatectomie – pentru tumorile primei și celei de-a doua porțiuni a duodenului; hemicolectomie dreaptă – pentru tumorile ileonului terminal.

Chimioterapia poate fi efectuată cu rol *neoadjuvant*: înaintea intervenției chirurgicale; *adjuvant*: postchirurgical; *paliativ*: în stadiile avansate.

Regimurile terapeutice optime necesită în continuare studii de validare.

Tumorile carcinoide

Tratamentul *chirurgical* este singurul cu potențial curativ. Este foarte important bilanțul preoperator complet, pentru depistarea unor tumori sincrone, atât digestive cât și extradigestive. Chiar în prezența metastazelor hepatice, trebuie estimată posibilitatea rezecției tumorii primare +/- secundare.

Dacă stadiul avansat nu permite intervenția chirurgicală, sunt recomandate, ca principii paliative, măsurile antiproliferative și suportive.

Intervenția chirugicală este de asemenea indicată în obstrucția intestinală (prin ocluzie sau intususcepție), ca și complicație acută.

Tratamentul *antiproliferativ* se aplică pacienților cu simptome moderate și severe: analogi de somatostatină – octreotid și lanreotid, sau interferon-α. Octreotidul are o formă cu eliberare imediată, indicată în criza carcinoidă și o formă cu eliberare prelungită, cu administrare lunară intramuscular.

Tratamentul *suportiv* constă în: antidiareice, colestiramină, opiacee, suplimente de enzime pancreatice (cu scopul ameliorării tulburărilor de tranzit), măsuri de reechilibrare hidroelectrolitică, nutriție enterală/parenterală.

Embolizarea sau *chemoembolizarea arterială* hepatică sunt rezervate cazurilor simptomatice, cu metastaze nerezecabile sau refractare la tratamentul biologic.

Radioterapia metabolică: are ca principiu introducerea în celulele tumorale a unui element radioactiv, pe cale metabolică (meta-iodo-benzil-guanidina cu iod 131) – răspuns la 80% din pacienţi, sau prin internalizarea unui receptor abordat de o moleculă purtătoare (somatostatina sau analogi, cu indium radioactiv) – răspuns simptomatic de 60%, dar cu răspuns tumoral obiectiv la mai puţin de 10%.

Criza carcinoidă necesită măsuri imediate, fiind potențial amenințătoare de viață: oxigen; hidratare parenterală; octreotid i.v.; corticosteroizi i.v.

Tumorile stromale

Chirurgia este metoda de tratament curativ, cu condiția documentării atente preoperatorii a rezecabilității și statusului pacientului. Are avantajul diagnosticului complet, pe piesa operatorie (**Fig. 9**), permițând pe baza indexului mitotic și caracteristicilor histologice aprecierea prognosticului și stabilirea conduitei terapeutice.

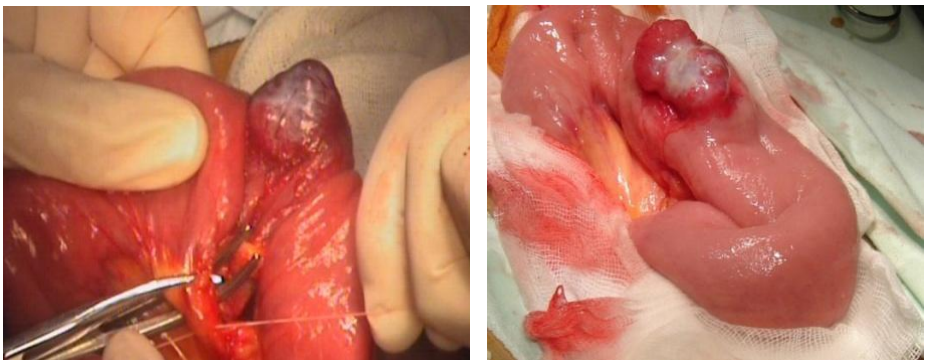


Fig. 9. Tumori stromale jejunale – aspecte intraoperatorii

A doua linie terapeutică este reprezentată de *imatinib*, inhibitor selectiv de tirozin-kinază, indicat atât adjuvant postoperator, cât și în boala metastatică/inoperabilă. Cazurile refractare pot beneficia de *sunitinib*, inhibitor neselectiv. Poate fi reevaluată indicația chirugicală după tratament. Efectele adverse ale ambilor agenți sunt: mielotoxicitate, insuficiență cardiacă, hipotiroidie, risc hemoragic tumoral la dimensiuni > 5 cm.

Indicațiile de tratament postoperator conform gradului de risc (apreciat conform tabelului precedent, în funcție de mărimea tumorii și indexul mitotic) sunt prezentate în **Tabelul IX**.

Tabel IX. Tratamentul postoperator al GIST

Gradul de risc	**Recomandare**
Foarte scăzut Scăzut	Urmărire imagistică (CT)
Intermediar	Imatinib 400 mg/zi, 1 an
Înalt	Imatinib 400 mg/zi, > 1 an

Prevenție

Screening

- Incidența scăzută nu justifică screeningul în populația generală.
- Sindroamele de polipoză: pacienții cu risc familial.
- Efectuarea colonoscopiei la pacienții cu adenoame de tub digestiv superior.
- Tumori digestive/extradigestive la pacienții cu polipoza familială (**Tabel X**).
- Pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers: risc pentru cancer de colon, pancreas, sân.
- GIST: pacienții cu neurofibromatoza von Recklinghausen.
- Tumori neuroendocrine: creșterea gradului de suspiciune.

Prevenție secundară

- GIST și tumori neuroendocrine: rezecția tumorală completă.
- GIST cu risc intermediar și crescut: inhibitori de kinază.
- Follow-up post-rezecție: CT, PET-CT.

Tabel X. Tumori asociate cu polipoza adenomatoasă familială

De tub digestiv	Cancer de colon Carcinomul ampulei lui Vater Cancer gastric
Extradigestive	Hepatoblastom Cancer tiroidian Tumori ale SNC

Lecturi recomandate

1. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology, 2012.
2. Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumors. European Neuroendocrine Tumor Society, 2009.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Cătălina MIHAI, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Bolile inflamatorii intestinale (BII) reprezintă afecţiuni inflamatorii cronice ale tractului digestiv, fără o etiologie certă, cu substrat patogenic imun, caracterizate prin perioade de activitate alternând cu perioade de remisiune. BII includ două entităţi distincte: **rectocolita ulcero-hemoragică** (RCUH) şi **boala Crohn** (BC).

În RCUH inflamaţia interesează rectul şi se extinde proximal la nivelul colonului, fără a depăşi valva ileo-cecală. Leziunile sunt continui, fără a fi separate de arii de mucoasă normală, procesul inflamator este limitat la mucoasă şi submucoasă, histologic se descriu abcese criptice şi infiltrat inflamator în lamina propria.

BC poate afecta orice segment al tractului digestiv, de la cavitatea bucală până la anus, localizarea cea mai frecventă fiind la nivelul ileonului terminal („ileită terminală"). Leziunile sunt discontinui ("pe sărite"), asimetrice, transmurale, marca histologică fiind granulomul.

În ciuda patogeniei comune, cele două afecţiuni prezintă anumite caracteristici particulare, care permit diferenţierea şi abordarea terapeutică distinctă. În 5-10% din cazuri trăsăturile RCUH şi BC se suprapun, folosindu-se termenul de "***colită nedeterminată***" sau "colită în curs de clasificare".

Epidemiologie

Clasic, incidența BII (6-20/100.000 locuitori în RCUH și 5-6/100.000 locuitori în BC) prezintă variabilitate geografică, fiind crescută în SUA, Anglia, Tările Scandinave şi scăzută în Europa Centrală şi de Sud Est (inclusiv România), America Latină, Asia, Africa. În Europa numărul pacienţilor cu BII este estimat la peste 2,2 milioane, cu un gradient nord – sud şi vest-est (incidenţă de 2,1 ori mai mare pentru BC şi de 1,9 ori mai mare pentru RCUH în ţările vestice comparativ cu cele estice). În ultimii ani, odată cu industrializarea și „globalizarea" stilului de viaţă de tip occidental, se constată creşterea frecvenței BII, mai evidentă pentru BC comparativ cu RCUH, existând o tendință de ştergere a gradientelor epidemiologice. În România incidența BII este apreciată la 6,5/100.000 locuitori, cu diferențe epidemiologice și fenotipice între sud-vest (prevalență crescută, predomină BC comparativ cu RCUH) și nord-est.

BII sunt mai frecvente la populaţia albă și la evrei, afectează ambele sexe și prezintă două vârfuri de incidență: unul principal la 15-30 de ani și un al doilea, mai modest, în decada 6 de viață.

Etiopatogenie

Patogenia BII, incomplet elucidată, presupune interacţiunea dintre predispoziția genetică individuală, factorii de mediu şi microbiota intestinală, cu inițierea și întreținerea unui răspuns imun anormal.

Factorii genetici. Există numeroase evidenţe care demonstrează implicarea factorilor genetici în patogenia BII. Studiile pe gemeni monozigoți au demonstrat o concordanţă a bolii de 40% pentru BC şi 10% în cazul RCUH. Până la 10-20% dintre pacienţi au în familie alte cazuri de BII, riscul de boală al unei rude de gradul 1 fiind estimat la 7%. Transmiterea este poligenică, studiile genomice identificând peste 200 loci de susceptibilitate pentru BII. Numeroase mutaţii asociate cu mecanismul de prezentare a antigenelor bacteriene şi răspunsul imun înăscut au fost asociate cu BII, în special cu BC, cel mai cunoscut fiind polimorfismul genei NOD2/CARD15.

Factorii bacterieni au fost suspicionaţi şi studiaţi extensiv, dar un rol determinant nu a putut fi stabilit. Este dovedit că modelele experimentale germ-free nu dezvoltă BII, că antibioterapia sau probioticele pot modifica favorabil cursul bolii, iar unele infecţii enterale pot precipita BII. Bacterii care pot adera şi invada peretele intestinal, precum *E. coli,* par a fi implicate. În ultimii ani, cercetările au subliniat rolul ***microbiotei intestinale*** în patogenia BII. Scăderea diversităţii şi micşorarea proporţiei de *Firmicutes* şi *Bacteroides* par a favoriza BII.

Factorii de mediu sunt responsabili de creşterea incidenţei BII în țările dezvoltate: dieta săracă în fibre şi bogată în alimente procesate, cu conţinut crescut de glucide și grăsimi, stressul, alimentația insuficientă la sân, consumul de contraceptive orale și antiinflamatorii nonsteroidiene. Fumatul, ca și apendicectomia, au rol protectiv pentru RCUH dar sunt factori de risc în BC; de multe ori debutul sau puseul de activitate din RCUH se declanșează odată cu renunțarea la fumat.

Factorii imunologici. Sistemul imun de la nivelul mucoasei intestinale este particular, cu un nivel crescut de toleranţă faţă de antigenele alimentare sau bacteriene. La contactul cu un antigen străin limfocitele Th-1 produc citokine proinflamatorii, de tipul interferonului gamma şi interleukinei-2. Th-1 activează prin citokine macrofagele care eliberează alte citokine pro-inflamamtorii (tumour necrosis factor alpha - TNF-α), interleukină 1 și 6, care amplifică inflamaţia. Chemokinele determină recrutarea a numeroase celule circulante (mononucleare, granulocite etc) la locul inflamaţiei, cu eliberarea de prostaglandine, leucotriene, proteaze, radicali liberi de oxigen, oxid nitric ce vor amplifica distrugerea tisulară. În intestinul normal, intră imediat în acţiune mecanismul de inhibiţie prin limfocitele Th-2 care, prin citokinele antiinflamatorii de tipul interleukinei-10 şi TGF-β, inhibă TH-1 şi macrofagele, stimulând vindecarea mucoasei. O teorie atractivă este că în patogenia BII este implicată o insuficienţă a sistemului natural de inhibiţie a răspunsului imun

natural, determinată atât genetic (NOD2), cât şi prin factori de mediu (subexpunerea la antigeni în copilărie legată de adoptarea regulilor impuse de viaţa de tip occidental).

O dovadă a patogeniei imune a BII este răspunsul terapeutic la corticosteroizi sau anti-TNF. Modalitatea de acţiune este atât prin anticorpi umorali, complexe imune circulante dar şi prin imunitate celulară. Există mai multe modele care încearcă explicarea apariţiei BII: 1) boală autoimună organ-specifică, contra mucoasei colonice; flora bacteriană este necesară cu rol permisiv, iniţiator; 2) reactivitate imună anormală contra florei colonice, mucoasa fiind doar o victimă colaterală inocentă; 3) sindrom heterogen – rezultatul fiind comun.

Tablou clinic

Principalele simptome intestinale includ tulburări de tranzit (diaree), rectoragii, dureri abdominale la care se pot asocia variate manifestări extra-intestinale.

RCUH

Simptomele tipice sunt reprezentate de scaune diareice, asociate cu sânge, mucus şi puroi. Debutul este de obicei brusc, la persoane tinere, mimând o enterocolită acută infecţioasă. *Diareea* este diurnă şi nocturnă, cu scaune mici şi foarte frecvente (4 - până la 20/zi); în formele joase de proctită diareea poate lipsi şi chiar e înlocuită de constipaţie (prin spasm rectal). Inflamaţia rectală determină tenesmele rectale, senzaţia imperioasă de defecaţie, proctalgii. *Hemoragia digestivă inferioară (rectoragia)* variază în funcţie de localizare şi extensie, de la sîngerare care mimează boala hemoroidală (sânge care îmbracă scaunul), la emisia de scaun amestecat cu sânge şi puroi sau doar emisie de sânge. Absenţa rectoragiilor face improbabil diagnosticul de RCUH! Durerea abdominală, atunci când este prezentă, este uşoară sau medie, localizată în fosa iliacă stângă şi agravată de alimentaţie şi defecaţie (spre deosebire de cea din colonul iritabil care se ameliorează după defecaţie). Durerea intensă nu este tipică pentru RCUH, dar poate anunţa apariţia unei complicaţii. Scăderea ponderală nu este obişnuită, dar este posibilă în formele grave, de lungă durată. La copii şi adolescenţi se identifică un retard de creştere. În formele severe sunt prezente starea generală influenţată, anorexia şi febra.

Examenul obiectiv poate fi normal sau poate identifica paloare (secundară anemiei), sensibilitate la palpare pe cadrul colic, semne ale manifestărilor extraintestinale asociate (cutanate, oculare, articulare). Este necesară cuantificarea stării generale, tensiunii arteriale, frecvenţei cardiace, temperaturii, înălţimii şi greutăţii.

Principalele ***manifestări extraintestinale*** sunt: 1) *articulare*: artrite (pauci- sau poliarticulare), spondilartrite – nonerozive; 2) *tegumentare*: pyoderma gangrenosum, eritem nodos, sindrom Sweet, psoriazis, vitiligo, erupţii urticariene, degete hipocratice, acrodermatită enteropatică; 3) *hepatice*:

steatohepatită nonalcoolică, colangită sclerozantă (asociată cu risc crescut de cancer de colon şi colangiocarcinom); 4) *oculare*: uveită, irită, conjunctivită, episclerită; 5) *renale* (pielonefrită, amiloidoză, litiază renală); 6) *tromboembolice* (secundare trombocitozei şi statusului inflamator); 7) *osteoporoza* (secundară deficienţelor nutriţionale şi tratamentului cu corticosteroizi). O parte a manifestărilor extraintestinale (considerate de unii complicaţii ale BII) sunt relaţionate cu activitatea intestinală: artrita periferică, eritemul nodos, episclerita, stomatita aftoasă, pyoderma gangrenosum; altele au un curs propriu, independent: spondilita ankilopoietică, uveita, colangita sclerozantă.

BC

Simptomele tipice sunt diareea, durerile abdominale, scăderea ponderală. Debutul afecţiunii este rar acut; cel mai adesea simptomele sunt șterse, ceea ce duce la întârzierea stabilirii diagnosticului (în medie cu 2 ani de la debut). În perioadele de activitate este prezentă de regulă febra, astenia, anorexia. *Diareea* este prezentă la majoritatea pacienţilor cu BC, tipul fiind diferit în funcţie de localizare: în forma rectală sau colonică scaunele sunt puţin voluminoase, asociate cu tenesme, senzație imperioasă de defecație; în forma intestinală, diareea este moderată, 5-6 scaune/zi, dar cu volum mare (500-600 ml/zi), putând fi de tipul steatoreei (malabsorbţie lipide) sau explozivă, apoasă (malabsorbţie săruri biliare, suprapopulare bacteriană). *Durerea* poate fi acută, mimând apendicita acută sau ileita cu Yersinia. De obicei durerea indică regiunea afectată: este în fosa iliacă dreaptă în formele ileo-cecale, sau de tip visceral, difuză, nesistematizată la cei cu inflamaţia seroasei abdominale. *Scăderea ponderală* este frecventă, putând fi impresionantă. Se datorează malabsorbţiei dar şi scăderii aportului alimentar ca urmare a simptomatologiei.

Tabloul clinic are unele particularităţi legate de segmentul afectat. În situaţiile rare de BC a *cavităţii orale* se observă leziuni aftoide situate pe un fond de edem şi inflamaţie. În localizarea *esofagiană* apar odinofagie, disfagie sau durere retrosternală atipică. BC *gastro-duodenală* poate fi asimptomatică sau poate avea tablou clinic de ulcer peptic sau insuficienţă evacuatorie gastrică. Localizarea la nivelul *intestinului subţire* se caracterizează prin diaree, steatoree, malabsorbţie, suprapopulare bacteriană. Dacă atingerea intestinală este extensivă, depăşind 100 cm, apare scăderea ponderală şi malabsorbţia de vitamină B12 (atingere ileală). În formele stenozante predomină durerea colicativă, balonarea, greţurile, vărsăturile sau chiar tabloul de ocluzie intestinală. În localizarea *ileocecală* se descriu distensia abdominală, durerea în fosa iliacă dreaptă, borborisme, masă palpabilă. În BC *colonică* sunt prezente diareea, hemoragia digestivă inferioară (neimportantă) şi, în aproximativ jumătate din cazuri, durerea. Manifestările *perianale* de tipul fistulelor şi abceselor sunt frecvente, fiind uneori primul element care atrage atenţia asupra BC.

În cazul copiilor cu BC apare deficitul de creştere, care poate domina tabloul clinic. La femei tinere BC determină un risc crescut de avorturi spontane şi naşteri premature şi o scădere a fertilităţii.

La ***examenul obiectiv*** se pot identifica: paloare, deficit ponderal, mase abdominale palpabile (abcese), fistule cutanate. Examenul regiunii anale este obligatoriu pentru evidențierea fistulelor și abceselor perianale.

Manifestările extraintestinale sunt similare cu cele din RCUH. În plus pot apare consecințe ale sindromului de malabsorbție.

Diagnostic paraclinic

Date biologice

În ambele afecțiuni sunt prezente anemia și sindromul inflamator. Orice puseu de activitate necesită excluderea infecțiilor supraadăugate (coprocultură, examen coproparazitologic, detectarea toxinei A și B în materiile fecale pentru *Clostridium difficile*, examen histologic pentru infecția cu *citomegalovirus*). Testele hepatice modificate indică posibilitatea unei patologii asociate (frecvent colangită biliară primitivă). În formele severe ale bolii apar dezechilibre hidroelectrolitice, retenție azotată, hipoalbuminemie. Premergător terapiei imunologice sunt necesare excluderea tuberculozei latente (quantiferon, radiografie toracică) și a hepatitelor cronice virale (Ac HVC, Ag HBs, Ac anti-HBc).

RCUH

Sindromul inflamator (proteină C reactivă, VSH, fibrinogen, trombocitoză) este prezent în puseele de activitate. În ultimii ani *calprotectina fecală* (proteină derivată din neutrofile) a devenit markerul cel mai folosit în aprecierea inflamației intestinale. Are valoare în diferențierea BII de sindromul de intestin iritabil, aprecierea indirectă a activității endoscopice, prezicerea riscului de recădere și a răspunsului la tratament. Leucocitoza se asociază cu puseele severe și suprainfecția bacteriană. ***Anemia*** este de cauză feriprivă – secundară pierderilor de sânge (hiposideremie, scăderea feritinei) sau în cadrul inflamației cronice (feritină crescută). ***Hipoalbuminemia*** indică afecțiune extinsă și severă.

Anticorpii p-ANCA (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) specifici RCUH, nu au valoare diagnostică în practica clinică.

BC

Markerii serici de ***inflamație*** și calprotectina fecală sunt crescuți în puseele de activitate. În etiologia ***anemiei*** – pe lângă pierderile de sânge și inflamația cronică – este incriminat și sindromul de malabsorbție (deficit de vitamină B12 și acid folic). În formele severe apare ***hipoalbuminemia, retenția azotată, acidoza metabolică, diselectrolitemia***.

Markerii serologici ai bolii sunt ***anticorpii anti–Saccaromyces cerevisie, OmpC, Cbir-1*** - fără valoare diagnostică.

Investigații imagistice

Colonoscopia cu biopsie este considerată investigația de elecție în BII.

RCUH

Colonoscopia, deși nu este patognomonică, este înalt sugestivă pentru diagnostic evidențiind hiperemie, friabilitate, granularitate a mucoasei, eroziuni, ulcerații, sângerare spontană și la atingere, prezența sângelui în lumen. În formele cu evoluție cronică, îndelungată, apar pseudopolipi inflamatori, punți de mucoasă, scăderea calibrului lumenului colonic. Leziunile încep imediat după marginea anală, sunt continui, fără arii de mucoasă normală, cu delimitare proximală netă. Pot apărea insule inflamatorii (patch-uri) periapendicular sau în regiunea cecală în RCUH colică stângă – ca o excepție de la regula leziunilor continui.

În contextul unui puseu sever pregătirea pentru colonoscopie şi procedura în sine sunt contraindicate pentru a evita complicaţiile (perforaţia, megacolonul toxic). Rectosigmoidoscopia, chiar fără pregătire prealabilă, poate fi preferată ca primă investigaţie în aceste situații.

Colonoscopia este investigația care precizează diagnosticul pozitiv, exclude alte afecțiuni, cuantifică extensia bolii și depistează displazia mucoasei – factor de risc pentru cancerul colo-rectal.

Biopsia este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului pozitiv. Se recomandă prelevarea de biopsii multiple, etajate. Elementele identificate de către examenul histologic sunt: congestie, edem, ulcerații superficiale, depleție de mucus în celulele caliciforme, abcese criptale (cu polimorfonucleare), infiltrat inflamator în lamina propria, modificarea arhitecturii glandulare (scurtare, pierderea paralelismului, ramificare), metaplazia celulelor Paneth la baza criptelor. Scăderea gradului de inflamaţie de la rect spre cec este un indicator pentru RCUH. La debutul bolii elementul constant identificat în biopsii este plasmocitoza bazală, cu îngroșarea laminei proprii în timp ce modificările arhitecturii glandulare, atrofia criptelor apar târziu în evoluția bolii.

Radiografia abdominală simplă evidențiază complicațiile: perforația (pneumoperitoneu) și megacolonul toxic (dilatarea lumenului colonului transvers peste 6 cm).

Clisma baritată și-a pierdut utilitatea în algoritmul diagnostic. Este contraindicată în puseele severe de activitate. Atunci când este efectuată (imposibilitatea sau refuzul colonoscopiei) arată prezența ulcerațiilor (spiculi marginali, aspect de ”buton de cămașă”), polipilor inflamatori (imagini lacunare), dehaustrarea, îngustarea și scurtarea colonului (aspect de tub rigid).

BC

Colonoscopia. Nu există nici o modificare endoscopică care să fie patognomonică pentru BC, dar există unele aspecte înalt sugestive pentru diagnostic: rectul este frecvent cruţat, dar pot exista leziuni anale; leziunile sunt asimetrice, discontinue, parcelare (segmentare); ulcere aftoide; ulcere serpiginoase, longitudinale; aspecte de ”piatră de pavaj”; fistule.

În fazele precoce ale bolii, singurele modificări pot fi reprezentate de un eritem parcelar, care poate alterna cu zone mai albicioase, asociat cu

friabilitatea mucoasei, leziuni minuscule asemănate cu ”muşcătura de vierme”, hemoragii peteşiale. Tot în cadrul leziunilor precoce este încadrat ulcerul aftoid; aceste ulceraţii pot persista, evolua sau dispărea pentru a reapărea odată cu reactivarea bolii. Unele ulceraţii aftoide tind să se mărească luând aspecte rombice, ovalare sau liniare şi se aranjează fie confluând, fie prin intermediul unui ulcer liniar, în direcţie longitudinală. Uneori mai multe ulcere longitudinale aşezate paralel crează aspectul de ”şine de tren”. Tipic pentru BC este faptul că mucoasa din jurul ulcerelor are aspect normal. În evoluţie, între ulcerele longitudinale, profunde, mucoasa se proiectează într-un mod care crează aspect de nodularitate formând ”piatra de pavaj”, leziune caracteristică, deşi nu patognomonică pentru BC. Odată cu afectarea severă a peretelui intestinal şi apariţia fibrozei pot apărea stenozele, iar dacă ulcerele devin profunde şi penetrează peretele apar fistulele sau/şi abcesele. În remisiune apar pseudopolipii inflamatori. Modificări anatomice ale colonului în BC sunt consecinţa afectării transmurale a peretelui, cicatrizării ulcerelor profunde, apariţiei polipilor inflamatori, a aspectului de ”piatră de pavaj”, fibrozei şi sunt reprezentate de: pierderea haustrelor, micşorarea diametrului şi lungimii segmentului afectat, pseudodiverticuli şi fistule.

Biopsia cu examenul anatomopatologic al produsului bioptic joacă un rol important în diagnosticul BC evidențiind aspecte caracteristice: granuloamele de tip sarcoid (fără cazeificare), infiltrat inflamator limfoplasmocitar, colagenizare marcată şi celule caliciforme normale ca număr şi aspect. Biopsiile sunt pozitive pentru granuloame mai frecvent din leziunile precoce sau chiar din mucoasă aparent normală, de la distanţă de unele leziuni mai severe.

Interesarea intestinului subțire este apreciată în prezent prin ***videocapsula endoscopică*** (nu se administrează în cazul stenozelor!), ***enteroscopie*** (doar în centre specializate). ***Endoscopia digestivă superioară*** evaluează afectarea tractului digestiv superior.

Radiografia abdominală simplă evidențiază complicațiile: ocluzia intestinală.

Clisma baritată (apect de piatră de pavaj, stenoze, traiecte fistuloase) şi ***tranzitul baritat*** pentru evaluarea intestinului subțire nu se mai regăsesc în prezent în algoritmul diagnostic al BC.

O bună modalitate de apreciere a afectării intestinului subțire, a extensiei bolii şi a complicațiilor (abcese, fistule, stenoze) este ***enterografia – CT*** sau ***enterografia – IRM*** (ultima preferată datorită lipsei iradierii).

IRM pelvin şi ***ultrasonografia*** sunt utile în diagnosticul complicațiilor perianale.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv presupune coroborarea datelor clinice (diaree, rectoragii, dureri abdominale), cu cele biologice (sindrom inflamator, anemie), colonoscopice şi histologice (**Tabel I**).

Tabel I. Diagnosticul pozitiv al bolii inflamatorii intestinale

Diagnostic	**RCUH**	**BC**
Clinic	Diaree, rectoragii, manifestări extraintestinale	Diaree, dureri abdominale, scădere ponderală, abcese, fistule, manifestări extraintestinale
Biologic	Anemie, CRP ↑, calprotectină fecală ↑	Anemie, CRP ↑, calprotectină fecală ↑, malabsorbție
Imagistic	Colonoscopie cu biopsie	Colonoscopie cu biopsie, IRM, CT, videocapsulă, EDS

Diagnosticul pozitiv complet include obligatoriu forma clinică, extensia şi severitatea bolii.

RCUH

În funcţie de *evoluţie* se descriu formele: *forma acută fulminantă*: puseu acut sever cu durată sub 6 luni; *forma cronică recurentă*: pusee de activitate alternând cu perioade de remisiune, cu durată de peste 6 luni; *forma cronică continuă*.

Din punct de vedere al *extensiei* bolii, RCUH se clasifică în 3 forme (clasificarea Montreal):

- ***E1*** – *proctita* (46%; 50% evoluează progresiv): leziunile sunt limitate la rect; limita superioară a leziunilor este sub joncţiunea rectosigmoidiană;
- ***E2*** – *colita stângă* (sau distală) (17%): leziunile se opresc înaintea unghiului splenic;
- ***E3*** – *colita extensivă* (37%): leziunile se extind după unghiul splenic; în aceasta categorie este inclusă şi pancolita.

Există multiple criterii de apreciere a *severităţii* bolii. Scorul Truelove şi Witts, care combină parametrii clinici şi biologici, introdus în urmă cu mai bine de 50 de ani, îşi păstrează actualitatea şi astăzi (**Tabel II**).

Tabel II. Clasificarea RCUH în funcţie de severitate
(adaptat după Truelove şi Witts)

Parametru/formă	**Uşoară**	**moderată**	**severă**
Scaune cu sânge/zi	< 4	≥ 4 dacă	≥ 6
Puls	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min sau
Temperatura	< 37,5º C	≤ 37,8º C	> 37,8º C sau
Hb	> 11,5 g%	≥ 10,5 g%	< 10,5 g% sau
VSH	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h sau
Pr C reactivă	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

Cel mai folosit scor de apreciere a severităţii RCUH rămâne scorul MAYO, format din parametri clinici, aprecierea globală a medicului şi aspectul endoscopic al mucoasei (**Tabel III**).

Tabel III. Scorul Mayo în RCUH

Indicele Mayo	**0**	**1**	**2**	**3**
Frecvenţa scaunelor	normală	1-2/zi>N	3-4/zi>N	4/zi≥N
Sângerare rectală	fără sânge	urme de sânge	sânge evident	emisii de sânge fără scaun
Aspectul mucoasei	normal	eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate	la fel ca 1, în plus eroziuni şi dispariţia desenului vascular	la fel ca 2, în plus ulceraţii şi sângerări spontane
Evaluarea globală efectuată de medic	normală	uşoară	moderată	severă

Scorul Mayo cuprins între 0 și 2 definește remisiunea, între 3 și 6 severitatea ușoară, între 7 și 9 severitatea moderată, în timp ce un scor Mayo > 10 semnifică un puseu sever de activitate.

BC

Clasificarea BC (Montreal) se face în funcție de ***vârstă*** (age), ***localizare*** (location) și ***comportament*** (behaviour) (vezi **Tabel IV**).

Activitatea BC se apreciază prin scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index):

- Numărul de scaune diareice/săptămână x 2
- Suma durerilor abdominale din 7 zile (0=fără, 3=severe) x 5
- Suma stării generale din 7 zile (0=bună, 4=rea) x 7
- Numărul simptome asociate (articulare, anale, febră) x 20
- Folosirea de antidiareice x 30
- Masă abdominală (0=absentă, 5=prezentă) x 10
- Scăderea hematocritului (<47%B, <42%F) x 6
- Scădere ponderală (% sub standard) x 1.

Tabel IV. Clasificarea Montreal a BC

Vârsta în momentul diagnosticului	A1: < 17 ani A2: 17 - 40 ani A3: > 40 ani
Localizare	L1: ileală L2: colonică L3: ileocolonică L4: tract digestiv superior (se adaugă L1-L3 când afectările coexistă)
Forma clinico-evolutivă (fenotip)	B1:nonstenozantă, nonpenetrantă B2: stenozantă B3 :penetrantă p: se adaugă formelor B1-B3 când coexistă boală perianală

Scorul CDAI mai mic de 150 defineşte remisiunea, între 150-220 forma uşoară, între 220-450 forma moderat-severă, iar peste 450 forma fulminantă.

Dat fiind afectarea parcelară, transmurală, în segmente diferite ale tractului digestiv, ***activitatea endoscopică*** este dificil de cuantificat şi nu se foloseşte în practica clinică curentă. Există mai multe scoruri endoscopice, cel mai cunoscut fiind probabil SES–CD (”the simple endoscopic score for Crohn’s disease”). Acesta cuantifică mărimea ulcerelor, suprafaţa ulcerată, suprafaţa de mucoasă afectată, prezenţa stenozelor la nivelul a 5 segmente ileocolonice.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu colitele infecţioase şi neinfecţioase, precum şi între RCUH şi BC.

RCUH/BC

- *clinic* (diaree şi rectoragii în RCUH; diaree dureri abdominale, scădere ponderală în BC);
- *endoscopic* (leziuni continui superficiale în RCUH; leziuni parcelare, asimetrice, transmurale în BC);
- *histologic* (infiltrat lamina propria, abcese criptice, distorsiuni glandulare în RCUH; infiltrat limfocitar, granulom în BC);
- *complicaţii* (megacolon toxic, perforaţie, hemoragie în RCUH; stenoze, fistule, abcese în BC).

În 10-15% din cazuri trăsăturile celor două afecţiuni se suprapun (colită nedeterminată).

Colitele infecţioase (*Shigella, Entamoeba histolitica, Campylobacter, Giardia, Esherichia coli, Criptosporidium, Mycobacterium avium, Citomegalovirus, Histoplasma, Treponema pallidum, Herpes simplex, Chlamydia trachomatis, Clostridium difficile*) – debut brusc, context epidemiologic, febră, coproculturi (sau alte teste microbiologice) pozitive.

Sindromul de intestin iritabil (SII) – nu prezintă rectoragii, scădere ponderală; biologic şi colonoscopic – fără modificări; în 20-25% din cazuri simptomele SII şi BII se pot suprapune!

Cancerul colo-rectal apare de obicei la vârste înaintate, istoric familial, se exclude prin colonoscopie cu biopsie.

Boala hemoroidală poate fi confundată cu proctita ulcero-hemoragică.

Colita ischemică – apare la persoane vârstnice, cu patologie cardiovasculară asociată, rectul este indemn.

Colita microscopică – nu prezintă rectoragii, apare de obicei la femei de vârstă medie, aspectul colonoscopic este normal, diagnosticul se stabileşte histopatologic.

Colita de iradiere mimează clinic şi endoscopic RCUH, apare după iradiere în sferă abdomino-pelvină (de ex pentru neoplasm genital, rectal, prostată).

Colita indusă de consumul de AINS se asociază cu ulceraţii, stricturi şi chiar perforaţii; poate mima BII sau complica managementul acesteia.

Colita segmentară diverticulară („SCAD syndrom") reprezintă inflamaţia în jurul diverticulilor (diferită de diverticulită). După 60 ani jumătate din populaţie prezintă diverticuli, însă colita segmentară diverticulară apare în 3-8% din cazuri. Clinic se caracterizează prin durere abdominală, tulburări de tranzit şi rectoragii.

Tuberculoza intestinală, rară, poate mima BC. Diagnosticul se stabileşte colonoscopic (ulceraţii transversale) şi histologic (granulom cu cazeificare, identificare BK).

Boala Behçet prezintă ulceraţii orale şi genitale, afectare oculară şi cutanată, test patergic pozitiv, vasculită asociată ulceraţiilor.

Apendicita acută poate fi confundată cu BC cu localizare ileo-cecală.

Boala celiacă asociază diaree şi scădere ponderală. Serologia pozitivă şi biopsia duodenală (atrofie vilozităţi, limfocite intraepiteliale) tranşează diagnosticul

Complicaţii

Complicaţiile intestinale ale RCUH (megacolon toxic, perforaţie, hemoragie) sunt diferite de cele ale BC (abcese, fistule, stenoze). Ambele afecţiuni sunt însă considerate factor de risc pentru cancerul colo-rectal, complicaţii tromboembolice, suprainfecţii cu *Clostridium difficile* şi *Citomegalovirus*.

Complicaţii comune RCUH şi BC

Cancerul colorectal (CCR) dezvoltat în BII este cel mai adesea plat, multicentric.

Riscul de CCR în RCUH se corelează cu durata bolii (2% la 10 ani, 18% la 30 de ani), extensia, antecedentele heredo-colaterale de CCR, asocierea colangitei sclerozante, vârsta tânără la debutul bolii.

Supravegherea colonoscopică pentru identificarea displaziei şi *screening*-ul CCR se indică în colitele stângi şi extinse (nu şi în proctite!!) după 8-10 ani de evoluţie, la 1-2 ani. Există două modalităţi de screening: colonoscopie completă cu biopsii randomizate (câte 4 din fiecare cadran la fiecare 10 cm) + biopsierea tuturor leziunilor polipoide (investigaţie laborioasă, greu acceptată de pacient, consumatoare de timp şi resurse) şi cromoendoscopia cu albastru de metilen sau indigo carmin care permite biopsii ţintite (necesită centru şi endoscopist dedicat pentru BII).

Displazia se clasifică din punct de vedere al aspectului macroscopic în polipoidă, non-polipoidă şi invizibilă endoscopic iar din punct de vedere al gradului: severă, uşoară şi nedeterminată. Din punct de vedere al atitudinii terapeutice, displazia poate fi de două feluri:

- rezecabilă endoscopic (polipoidă sau non polipoidă, cu margini distincte, cu îndepărtarea în totalitate a leziunii, confirmarea histologică a rezecţiei endoscopice complete şi biopsii din mucoasa adiacentă negative pentru displazie) – necesită ulterior supraveghere colonoscopică;
- non-rezecabilă endoscopic – când se impune proctocolectomia.

BC prezintă un risc de CCR de două mari mic comparativ cu RCUH, dar de 20 ori mai mare decât în populaţia generală. Factorii de risc sunt: vârsta tânără la debutul bolii, extensia inflamației, prezența stenozelor. Dacă boala afectează peste 1/3 din suprafața colonului, riscul este similar cu cel din RCUH. În cazul afectării intestinului subțire există un risc crescut de adenocarcinom intestinal. Principiile de supraveghere sunt aceleaşi ca la RCUH.

Manifestările tromboembolice datorate trombocitozei şi activării factorilor coagulării sunt frecvent citate în perioadele de activitate. Necesită profilaxie cu heparină cu greutate mică, ciorapi elastici, mobilizare.

Colita cu Clostridium difficile se asociază cu BII în 8-10% din cazuri, crescând mobiditatea şi mortalitatea. Factorii de risc pentru infecția cu *Clostridium difficile* sunt atât inflamația intestinală (riscul e cu atât mai mare cu cât extensia bolii este mai mare) cât şi terapia imunsupresoare (corticosteroizi, imunomodulatoare). Infecția cu *Clostridium difficile* trebuie suspectată şi exclusă la fiecare puseu de activitate al RCUH. În condițiile inflamației intestinale aspectul endoscopic al colitei cu *Clostridium difficile* este necaracteristic, pseudomembranele fiind prezente doar în 13% din cazuri. Diagnosticul se stabileşte prin decelarea toxinelor A şi B în materiile fecale. Decizia de continuare sau deescaladare a tratamentului imunsupresor trebuie luată individualizat, pentru fiecare pacient în parte. Terapia infecției cu *Clostridium difficile* se face la fel ca la pacienții fără BII, cu Metronidazol sau Vancomicină p.o. Transplantul de materii fecale – metodă care şi-a dovedit utilitatea în tratamentul recidivelor infecției cu *Clostridium difficile* – trebuie folosit cu prudență la pacienții cu BII deoarece poate exacerba inflamația.

Colita cu citomegalovirus este prezentă la 1/3 din pacienții cu RCUH corticorefractară. Serologia nu are valoare diagnostică, singura modalitate fiind prelevarea de biopsii din mucoasă, cu evidențierea incluziilor virale la examenul histopatologic, imunohistochimie, PCR. Tratamentul infecției cu *Citomegalovirus* se face cu Ganciclovir 3-5 zile iv urmat de 14-21 zile de valganciclovir.

Complicații specifice RCUH

Megacolonul toxic sau dilatația acută toxică a colonului apare în general în formele severe, pancolice, obişnuit la primul episod. Factorii precipitanți sunt: utilizarea nejudicioasă a opiaceelor şi anticolinergicelor, hipokalemia, efectuarea intempestivă a clismei baritate sau a colonoscopiei (chiar pregătirea pentru acestea). Diagnosticul este susţinut de examenul radiologic pe gol care indică un colon transvers cu diametrul peste 6 cm în condiţiile prezenţei semnelor de toxicitate sistemică: minim 2 criterii din: febră > 38ºC, tahicardie > 120/min, leucocite > 10500/mmc; plus minim 1 din: deshidratare, diselectrolitemie, hipotensiune, tulburări mentale.

Clinic, pacientul prezintă stare generală alterată, dureri abdominale intense, neobişnuite în RCUH, o aparentă ameliorare a diareei, distensie abdominală, timpanism la percuție, dispariția zgomotelor intestinale.

Tratamentul este de primă intenţie medical: oprirea alimentaţiei, sondă de aspiraţie nazo-gastrică, antibioterapie cu spectru larg, corecţie hidro-electrolitică, corticoterapie intravenoasă. Jumătate dintre pacienţi se ameliorează, jumătate necesită colectomie. Mortalitatea asociată cu această complicaţie atinge 30%.

Perforaţia colonică este o complicaţie severă a RCUH, fiind asociată cu o mortalitate de aproximativ 60% din cazuri; de obicei, apare în formele fulminante, la debut, când localizarea frecventă este la nivelul sigmoidului sau urmează megacolonului toxic, când perforaţiile sunt multiple, la nivelul transversului. Tabloul clinic este de abdomen acut; examenul radiologic simplu evidenţiază aerul liber în cavitatea peritoneală. Tratamentul constă în reechilibrare hidro-electrolitică, antibioterapie, intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Hemoragia digestivă inferioară severă cu necesar de transfuzii de sânge este rară şi apare în formele severe de RCUH. Tratamentul este de regulă conservator, rar fiind necesară colectomia cu scop hemostatic.

Stenozele apar rar în RCUH severe şi vechi, fiind datorate mai mult hipertrofiei musculare şi spasmului, eventual şi aglomerării de polipi inflamatori; sunt scurte şi relativ largi. Având în vedere riscul de CCR asociat RCUH cu evoluţie îndelungată, orice stenoză trebuie examinată şi biopsiată adecvat.

Complicații specifice BC

Abcesele sunt expresia afectării transmurale cu depăşirea peretelui intestinal; apar la circa 20%-40% dintre pacienţi. Abcesele pot fi între anse, la nivelul mezenterului, retroperitoneale, perianale, hepatice, splenice. Se manifestă clinic în funcție de localizare (durere, febră, masă palpabilă). Diagnosticul este biologic (leucocitoză, sindrom inflamator) și imagistic (CT, IRM). Tratamentul se începe cu antibiotice intravenos (ciprofloxacin şi metronidazol), drenaj percutan (ghidat ecografic sau CT), spălare cu antibiotice. În caz de rezoluție se administrează terapie biologică asociată sau nu cu imunomodulator (numai după rezolvarea procesului infecțios!); în caz de eşec singura opțiune este chirurgia.

Fistulele pot fi: perianale (simple sau complexe), enterocutanate, enterovezicale (au ca simptome infecții urinare repetate, pneumaturie, fecalurie), enterovaginale (dispareunie, eliminare de materii fecale la nivelul vaginului), enteroenterale (durere, febră, diaree, mase abdominale). Diagnosticul este imagistic (IRM, CT, examen baritat). Pentru fistulele perianale sunt utile examinarea sub anestezie (permite identificarea traiectului fistulos, drenarea abceselor, plasarea unui seton) și ultrasonografia endo-rectală. Tratamentul este complex medico-chirurgical: AZA, terapie biologică, antibioterapie, asociat sau nu cu chirurgie.

Stenozele sunt frecvente mai ales în localizarea intestinală; în general sunt strânse, rigide, fibroase, mai rar inflamatorii sau prin aderenţe peritoneale. Tabloul clinic este de subocluzie sau ocluzie intestinală. Tratamentul constă în dietă săracă în reziduuri, escaladarea terapiei medicamentoase (doar în cazul

stenozelor inflamatorii, nu și a celor fibroase!), dilatare endoscopică, stricturoplastie sau, cel mai frecvent, rezecție chirurgicală.

Tratament

Abordarea terapeutică în BII s-a modificat odată cu progresele făcute în înțelegerea etiopatogeniei și a evoluției bolii. Clasic, ***scopul*** tratamentului în BII era inducerea și menținerea remisiunii clinice. În prezent, țintele terapeutice au devenit tot mai ambițioase, trecând dincolo de aspectele clinice la normalizarea probelor biologice, vindecare mucosală (absența leziunilor endoscopice) și chiar vindecare histologică. În acest fel se urmărește scăderea numărului de spitalizări, a necesarului de corticoterapie, a intervențiilor chirurgicale, cu reducerea disabilității și creșterea calității vieții pacienților cu BII.

Măsuri generale

Dieta. În formele fulminante se suprimă alimentația orală, se administrează nutriție enterală polimerică (preferabilă celei parenterale). În puseele severe se utilizează o dietă hipercalorică, hiperproteică (100-150 grame proteine/zi), bogată în săruri minerale și vitamine. Vor fi evitate alimentele care produc reziduri, fructele și legumele crude, laptele, sucurile de fructe, brânzeturile fermentate, grăsimile prăjite, carnea prăjită sau afumată, dulciurile concentrate, murăturile, condimentele. Dieta restrictivă în perioadele de remisiune ale bolii nu previne reactivarea inflamației!

Tratamentul anemiei. Aproximativ 1/3 din pacienții cu BII asociază anemie, prin mecanisme complexe. Corecția anemiei este un deziderat important în managementul BII. Prima linie de tratament este reprezentată de fierul injectabil, de preferat preparate de feric carboximaltoză și fier isomaltozid care permit livrarea unor cantități mari de fier la o singură administrare. Fierul per os este rezervat doar pacienților cu BII inactivă, cu anemie ușoară (Hb peste 10g/dl), fără intoleranță digestivă. Optimizarea tratamentului de fond al BII trebuie avută în vedere la toți pacienții cu anemie inflamatorie și deficit funcțional de fier.

Profilaxia trombembolismului se face în toate puseele severe ale BII. Sunt preferate heparinele cu greutate moleculară mică.

Clase de medicamente folosite în tratamentul BII

Aminosalicilații au efect antiinflamator fiind utilizați în inducerea și menținerea remisiunii în RCUH. În BC au eficacitate redusă; se pot administra doar în formele ușoare de boală, cu fenotip inflamator și interesare colonică.

Salazopirina este formată din sulfapiridină (moleculă lipsită de efecte terapeutice) și 5-ASA, legate printr-o legătură azo. Tableta are 500 mg, doza este 2-4 g/zi. Efectele secundare sunt dependente de doză și de rata individuală de acetilare (greţuri, vărsături, cefalee, malabsorbţie de folaţi) și independente de doză (anemie hemolitică, neutropenie, infertilitate masculină, erupţii cutanate, hepatită colestatică).

Preparatele non-sulfatate de 5-ASA: mesalazină (tabletă de 500 mg sau 1 g) (Salofalk, Pentasa) au avantajul că sunt lipsite de efectele secundare ale sulfapiridinei şi sunt disponibile şi sub formă de preparate topice (supozitoare – 500 mg, 1 g, clisme – 4g) pentru tratamentul formelor distale. Combinaţia administrării rectale şi orale de mesalazină are eficacitate superioară în inducerea şi menţinerea remisiunii în formele distale de RCUH comparativ cu administrarea izolată per os sau topică! Mesalazina este o medicație sigură, poate fi administrată și în sarcină, are rol în prevenția CCR. Poate da nefrită interstițială, astfel încât funcția renală trebuie monitorizată în timpul tratamentului.

Corticosteroizii (prednison, medrol – administrare p.o.; solumedrol, dexametazonă, hidrocortizon cu administrare i.v., clisme şi spume cu administrare rectală) au multiple efecte antiinflamatorii și imunsupresoare. Se indică în formele moderate și severe de boală pentru inducerea remisiunii (300 mg HHC i.v. sau 40-60 mg/zi prednison p.o., cu scăderea progresivă a dozelor – 5 mg/săptămână). Nu pot fi folosiți ca tratament de menținere! Efectele secundare multiple (Cushing, acnee, hirsutism, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, osteonecroză, cataractă, psihoze, obezitate) le limitează utilizarea pe termen lung.

Budesonidul este un corticoid care se metabolizează la primul pasaj hepatic și are efecte secundare sistemice reduse. Acționează în special la nivelul ileonului și colonului drept (se folosește de elecție în BC). Doza recomandată pentru inducerea remisiunii este de 9 mg/zi (1 cp = 3 mg). Există și forma MMX – cu eliberare colonică (folosită în tratamentul RCUH), precum și preparate topice sub formă de clismă sau spumă rectală.

Imunomodulatoarele sunt utilizate pentru menținerea remisiunii indusă de corticosteroizi, în formele corticorezistente sau corticodependente. Scad imunogenitatea în asociere cu terapia biologică. Asocierea azatioprinei la Infliximab este superioară comparativ cu monoterapia la pacienţii naivi la terapie biologică. Efectul terapeutic se instalează lent (după 3 luni).

Azatioprina (AZA) este un precursor al 6-mercaptopurinei (6MP), în care este convertită printr-o reacţie non-enzimatică. Dozele recomandate pentru AZA (Imuran, cp 50mg) sunt de 2,5 mg/kgc/zi, iar pentru 6-MP 1,5 mg/kgc/zi. Efectele adverse pot fi dependente de doză: supresie medulară, hepatită sau independente de doză: pancreatită acută, greaţă, vărsături, diaree, simptome pseudogripale. În timpul tratamentului este necesară monitorizarea testelor hepatice şi a hemoleucogramei. Dacă este posibil se determină preterapeutic polimorfismul genetic şi nivelul de tiopurin-metiltransferază – TPMT (1 din 300 pacienți au deficit de TPMT și pot avea mielosupresie precoce și severă). Există un risc crescut de infecții oportuniste, limfoame (riscul dispare după oprirea terapiei) și cancer cutanat non-melanozic în timpul tratamentului cu tiopurine.

Metotrexatul (15-25 mg/săptămână i.m.) este utilizat în BC. Are multiple efecte adverse: stomatită, greaţă, diaree, alopecie, leucopenie, pneumonie.

Este contraindicat femeilor însărcinate. Se recomandă administrarea concomitentă de acid folic 1-2 mg/zi.

Ciclosporina este recomandată doar în RCUH – formă severă, ca tratament de linia a 2-a, la 72 de ore după eșecul corticoterapiei intravenoase. Se va administra cu prudență la pacienții hipertensivi, cu insuficiență renală, vârstnici cu comorbidități. Administrarea intravenoasă (2-4 mg/kg/zi) este urmată de administrare per os.

Agenţii biologici au revoluționat practic terapia BII.

Agenții anti-TNF-α (tumor necrosis factor) utilizați în tratamentul BII sunt: infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima), adalimumab (Humira), certolizumab pegol, golimumab (doar primii doi disponibili în România). Au rol atât în inducerea, cât și în menținerea remisiunii, închiderea fistulelor, prevenirea recidivelor postoperatorii în BC, tratamentul manifestărilor extraintestinale (pyoderma gangrenosum, uveită, spondilită). Sunt indicați în formele moderate și severe de RCUH și BC la care tratamentul convențional (corticosteroid și imunmodulator) a eșuat, formele corticorefractare sau corticodependente. Agenții biologici sunt contraindicați în caz de infecții (infecții acute, abcese sau infecții latente netratate cum ar fi tuberculoza sau hepatita virală B), stenoze fibroase, istoric de neoplazie sau boli limfoproliferative, insuficienţă cardiacă severă, boli demielinizante.

Infliximabul (1fiolă = 100 mg) se administrează în perfuzie intravenoasă 5 mg/kgc la 0, 2, 6 săptămâni (inducţie) şi ulterior la 8 săptămâni (menţinere). Adalimumabul (1 fiolă = 40 mg) se administrează subcutanat: 160 mg la săptămâna 0, 80 mg în săptămâna 2 (inducţie) şi ulterior 40 mg la 2 săptămâni (menţinere).

Principalele efecte secundare ale terapiei biologice sunt: reacțiile alergice (în special la infliximab – anticorp murin), infecțiile şi sepsisul (obligatoriu de testat infecția latentă tuberculoasă și hepatita B înainte de inițierea terapiei!), limfoamele (limfomul hepato-splenic cu celule T, la bărbați tineri este rar dar are mortalitate extrem de ridicată!), reacțiile imune (lupus, psoriazis), afecțiunile demielinizante, agravarea insuficienței cardiace.

Nu toți pacienții răspund la terapia biologică iar, din cei cu răspuns inițial, o parte pierd acest răspuns de-a lungul timpului. În caz de pierdere a răspunsului la biologic se poate încerca fie intensificarea tratamentului (creșterea dozelor sau scurtarea intervalului între administrări), fie schimbarea pe alt agent biologic. Alegerea strategiei se face în funcție de determinarea nivelelor de medicament preadministrare și a anticorpilor anti-medicament (din păcate, aceste explorări nu pot fi efectuate de rutină în practica curentă). În perspectivă se așteaptă noi molecule terapeutice având ca țintă diferite componente ale cascadei inflamatorii, unele cu eficiență deja dovedită în practica clinică: natalizumab, vedolizumab (anti-integrine), ustekinumab (anti-interleukină 12/23), tofacitinib (JAK inhibitor).

Durata optimă a tratamentului nu este cunoscută (1-2 ani? toată viața? până la obținerea vindecării mucosale?); decizia trebuie luată împreună medic-pacient punând în balanță riscuri vs beneficii.

Antibioticele sunt utilizate în BC – în complicații septice, afectare perianală, prevenirea recidivelor postoperatorii. Nu au utilitate în RCUH cu excepția formelor severe (megacolon toxic) cu complicații septice. Se folosesc metronidazolul și ciprofloxacinul, singure sau în combinaţie în special în BC colonică, fistulizantă.

Metronidazolul administrat oral în doze de 10-20mg/ kgc/zi (cp 250mg) este util mai ales în formele perianale. Efectele adverse: greaţă, neuropatie periferică, gust metalic, efect disulfiram-like.

Ciprofloxacinul (cp 500mg) se recomandă în doze de 500 mg, p.o., de două ori pe zi. Efecte adverse: greaţă, vărsături, diaree, rash, tendinită.

Probioticele (*Escherichia coli Nissle, Bifidobacterium bifidum, B. breve, L. acidophilis*) şi-au dovedit eficacitatea în menținerea remisiunii din RCUH; nu au eficacitate în BC sau în puseele de activitate din RCUH. Studii randomizate efectuate pentru *E. coli Nissle* au dovedit eficiență similară cu mesalazina în menţinerea remisiei. Probioticele pot fi folosite ca alternativă sau complementar tratamentului cu aminosalicilaţi în terapia de întreţinere din RCUH.

Tratamentul chirurgical

Chirurgia vindecă RCUH, nu și BC!

Indicaţiile chirurgicale în RCUH sunt:

- complicaţii acute: megacolon toxic, perforaţie, hemoragie digestivă severă, complicaţii septice;
- forme non-responsive la tratament medical, cronice continui;
- detectarea displaziei severe, profilaxia malignizării.

Se practică proctocolectomie totală cu ileo-anastomoză şi crearea unui rezervor ileal (pouch). Până la 50% din pacienți dezvoltă complicații postoperatorii ale rezervorului ileal (pouchită) – ce necesită terapie cu antibiotice, corticosteroizi, anti-TNF.

Indicațiile chirurgicale în BC sunt:

- complicaţii intestinale (ocluzii, abcese, perforaţie);
- eşec al terapiei medicale;
- manifestări extraintestinale (artrită, uveită, pyoderma) necontrolate medicamentos;
- malignizare.

Se practică rezecţii segmentare cât mai conservatoare, precum şi tratamentul specific al complicaţiilor (abcese, fistule, stenoze). Postoperator, în funcție de factorii de risc (fumat, boală extinsă, afectare perianală, ulcerații, rezecții anterioare) se indică tratament cu antibiotic, AZA sau agent biologic.

Tratamentul RCUH

În stabilirea regimului terapeutic trebuie considerate activitatea, extensia, comportamentul anterior al bolii, răspunsul la terapiile anterioare, efectele adverse şi manifestările extraintestinale.

Proctita. Tratamentul de elecţie este mesalazină 1g/zi cu administrare topică (supozitoarele par a fi superioare spumelor rectale şi microclismelor); acest regim determină remiterea episodului în peste 60% din cazuri. Creşterea dozei peste 1g nu aduce beneficii suplimentare. Se pot adăuga corticoizi topici (beclomethasone dipropionate 3 mg); corticoizii cu administrare topică ca singură terapie sunt inferiori ca eficienţă mesalazinei topice. La cei care nu răspund la administrarea topică se poate adăuga mesalazină sau prednison oral.

Colita stângă. Colita stângă uşoară şi moderată este tratată de primă intenţie cu mesalazină topic 1 g/zi asociat cu mesalazină oral peste 2 g/zi. Corticoizii cu administrare sistemică se indică atunci când simptomele nu dispar la mesalazină (după 10-14 zile de tratament). În formele severe se indică internarea în spital şi terapia se începe cu corticosteroizi.

Colita extensivă. Strategia terapeutică iniţială este similară ca din colita stângă, administrându-se mesalazină peste 2 g/zi (de preferinţă 4 g/zi) asociată cu mesalazină topic 1 g/zi. Dacă simptomatologia nu se ameliorează rapid sau pacientul urma un tratament de întreţinere cu mesalazină cu doze mari se consideră tratamentul cu corticoizi oral. O schemă frecvent folosită este următoarea: prednison 40 mg/zi 1 săpt., 30 mg/zi, 1 săpt., 20 mg/zi 1 lună apoi se scade cu câte 5 mg/săpt. Durate mai scurte ale terapiei sunt asociate cu recăderi frecvente, iar o doză mai mică de 15 mg/zi nu are efect.

Colita severă necesită internare, monitorizare şi tratament intensiv. Măsurile generale includ: întreruperea alimentaţiei orale şi a administrării de antidiareice, opiacee, antiinflamatorii nonsteroidiene, corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice, transfuzii de sânge dacă hematocritul este sub 30%, administrarea de heparină pentru profilaxia trombembolismului. Se administrează intravenos antibiotice (ciprofloxacin şi metronidazol) + corticosteroizi intravenos (hidrocortizon 300 mg sau metilprednisolon 1 mg/kgc/zi). Pacientul este reevaluat la 72 de ore; în cazul lipsei de răspuns la tratament (peste 8 scaune/zi, sindrom inflamator, distensie colonică, hipoalbuminemie) se trece la "terapia de salvare" (linia a 2-a) care constă în ciclosporină administrată intravenos sau infliximab (alegerea între cele două opţiuni se face în funcţie de experienţa şi disponibilitatea centrului, ţinând cont şi de efectele secundare ale terapiei). O nouă reevaluare va fi efectuată la 5-7 zile. În caz de eşec al terapiei medicale este obligatorie intervenţia chirurgicală: proctocolectomie cu ileostomă în urgenţă, urmată, ulterior, de crearea pouch-ului şi anastomoză ileo-anală. Întârzierea momentului operator peste 7 zile creşte de 3 ori mortalitatea perioperatorie. Dacă colita severă răspunde la tratamentul medicamentos se va trece în timp la tratamentul de menţinere: AZA sau agent biologic.

Tratamentul recăderilor se face în funcţie de răspunsul la tratamentul iniţial, tipul de recădere şi tipul de tratament urmat de pacient. În principiu, recăderea trebuie tratată cu acelaşi tip de regim care a avut anterior efect. Dacă recăderea este precoce (mai puţin de 3 luni) sau RCUH este corticodependentă se preferă un regim care să cuprindă azatioprină 2,5 mg/kgc/zi alături de prednison 40 mg/zi. O alternativă ar fi agenţii anti-TNF.

La pacienţii cu boală refractară la corticoizi p.o. prima obligaţie este de a exclude alte cauze ale simptomatologiei persistente: cancerul colonic, infecţia cu citomegalovirus, infecţia cu *Clostridium difficile*. Adăugarea azatioprinei, terapia biologică şi chirurgia sunt opţiunile disponibile. Continuarea unui tratament medical care nu obţine remisia fără steroizi nu este recomandată.

Terapia de menţinere a remisiei. RCUH este o afecţiune cronică caracterizată prin pusee recurente de activitate simptomatice clinic. Este logic că orice pacient la care s-a obţinut remisia trebuie să urmeze un tratament cronic, fără corticoizi, care să menţină remisia clinic şi endoscopic. O categorie restrânsă de pacienţi are nevoie doar de tratament intermitent. Riscul de recurenţă este corelat cu durata remisiei, frecvenţa recurenţelor anterioare, vârsta tânără, plasmocitoza bazală, manifestările extraintestinale şi, în principal, cu aderenţa la terapie.

Alegerea tratamentului de menţinere este determinat de extensia şi severitatea bolii, comportamentul afecţiunii (numărul de recurenţe), tratamentul utilizat pentru obţinerea remisiei şi cel care a eşuat în a o menţine.

Aminosalicilaţii (salazopirina sau mesalazina) cu administrare p.o. sau locală în doză minimă de 1 g/zi p.o. sau 3 g/săpt. locală este tratamentul preferat pentru menţinerea remisiei. Nu există deosebiri clare între diferitele preparate de 5-ASA disponibile. Aderenţa la tratament este esenţială în menţinerea remisiei; pacienţii care au o aderenţă de sub 80% la terapie au o recurenţă de 5 ori mai frecventă. Creşterea aderenţei a fost observată prin administrarea în doză unică zilnică, cu aceeaşi eficienţă ca şi administrarea fracţionată.

Tiopurinele (azatioprina/mercaptopurina) sunt indicate ca tratament de menţinere pentru pacienţii care au prezentat recurenţă sub tratament optim cu 5-ASA sau sunt intoleranţi la 5-ASA, pacienţii cortico-dependenţi, pacienţii la care s-a obţinut remisia cu ciclosporină sau tacrolimus. Doza recomandată este 2,5 mg/kg/zi de AZA sau mercaptopurină 1,5 mg/kg/zi. Precauţiile sunt legate de efectele adverse importante: toxicitatea medulară, pancreatită acută. În cazul pacienţilor intoleranţi la AZA sau mercaptopurină, metotrexatul în doză medie de 20 mg/săpt. poate fi o opţiune terapeutică.

Agenţii biologici sunt recomandaţi ca tratament de întreţinere pentru cei care au obţinut remisia cu infliximab sau adalimumab; la această categorie se poate încerca tratament de menţinere şi cu tiopurine. Combinarea infliximabului cu tiopurinele pentru scăderea imunogenicităţii şi creşterea eficacităţii este recomandată.

Durata terapiei de întreţinere este practic nedefinită. Terapia cu 5-ASA este sigură şi are un rol protectiv pentru cancerul colorectal. Terapia de lungă durată cu agenţi biologici sau AZA ar putea fi necesară, dar nu există date ştiinţifice care să permită recomandarea.

Tratamentul BC

Terapia de inducţie a remisiunii cuprinde: corticoizii p.o. sau i.v., budesonid, terapie biologică (infliximab sau adalimumab) şi antibioticele.

Terapia de menţinere a remisiei este reprezentată de agenţii imunosupresori (azatioprina, mercaptopurina, metotrexat) şi terapia biologică. Budesonidul poate fi utilizat şi pentru menţinerea remisiunii pentru perioade limitate.

În aceeaşi manieră ca şi în RCUH clasele terapeutice disponibile trebuie utilizate judicios, particularizat în funcţie de severitatea bolii, localizare şi prezenţa sau nu a complicaţiilor. Oprirea fumatului face parte din recomandările terapeutice.

În formele medii inducţia se poate începe cu budenosid 9 mg/zi cu scădere treptată, iar menţinerea pe perioade limitate tot cu budenosid. Dacă răspunsul nu se obţine se poate începe inducţia cu prednisone oral cu scădere treptată, iar menţinerea remisiunii se obţine cu azatioprină sau metotrexat.

În formele severe se recomandă cortizon i.v. pentru inducţie, iar în caz de eşec terapie biologică, iar menţinerea remisiunii cu imunosupresoare sau terapie biologică sau în combinaţie cele două.

Strategii terapeutice BII

Există două tipuri de abordări a piramidei terapeutice în BII: ”step up” *vs* ”top down”. În varianta ”step up” se începe cu aminosalicilați și corticoterapie iar în caz de eșec se recurge la terapia imunsupresoare și biologică. Varianta ”top down” preferă introducerea medicației biologice de la început, pentru a diminua efectele bolii pe termen lung, a preveni complicațiile și disabilitatea. Nu trebuie uitat însă că terapia imunologică expune pacientul la riscuri importante: limfom, infecții oportuniste severe. Majoritatea autorilor preferă varianta ”step up accelerat” care permite escaladarea rapida a piramidei terapeutice și introducerea precoce a terapiei agresive, in special la persoanele care prezinta factori de risc pentru un prognostic nefavorabil al bolii (pacienți tineri, fumători, boală extinsă, afectare perianală, rezecții intestinale anterioare, ulcerații profunde la endoscopie). Un nou concept terapeutic al ultimilor ani este ”treat to target” (se fixeaza o ”țintă terapeutică”, se ajustează ulterior tratamentul până la atingerea ”țintei”).

Ceea ce este esențial este că nu există o strategie terapeutică ce poate fi aplicată universal; pacientul trebuie informat și decizia terapeutică trebuie luată în comun – medic-pacient – punând în balanță beneficiile *vs* riscuri. În practică, aşteptările medicului şi pacientului trebuie să fie rezonabile, să fie adoptat un optimism moderat, medicaţia disponibilă tratând inflamaţia şi nu cauza bolii.

Prognostic

Deși mortalitatea pacienților cu BII nu este crescută comparativ cu populația generală, calitatea vieții este mult afectată. Boala afectează persoane tinere, este pe toată durata vieții, are riscuri multiple legate de complicații și efecte secundare ale terapiei, crește costurile sistemului medical și social.

RCUH este definită prin epidoade de recăderi care alternează cu remisii sau mult mai rar printr-o boală activă continuu (5%). Majoritatea pacienților sunt bine controlați medicamentos cu derivați 5-ASA. Totuși, după 10 ani de

evoluţie, circa 20% dintre pacienţii cu RCUH în ţările vestice ajung la proctocolectomie.

În BC, la momentul diagnosticului 70% din pacienți au fenotip inflamator; în timp, 50% vor dezvolta comportament stenozant sau penetrant. Factorii predictivi negativi pentru evoluția BC sunt: statusul de fumător, afectarea perianală, severitatea leziunilor endoscopice, fenotipul penetrant și stenozant, intervențiile chirurgicale în antecedente. La o evoluție de 10 ani a bolii 50% din pacienți vor suferi o intervenție chirurgicală.

Prevenție

Nu există prevenție primară, *screening*-ul endoscopic la rudele pacienților cu BII nu este recomandat.

Prevenția secundară presupune renunțarea la fumat (în boala Crohn), vaccinare pentru prevenirea infecțiilor oportuniste, screening endoscopic și tratament cu aminosalicilați pentru depistarea precoce și prevenirea cancerului colo-rectal.

Lecturi recomandate

1. *Protocolul românesc de tratament în BII*
http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Lista%20protocoalelor%20terapeutice%20actualizate%20prin%20Ordinul%20MS-CNAS%20nr%20618_405-2017-%2031.05.2017.pdf
2. *Ghidurile Societății Europene de Crohn și Colită (ECCO).*
https://www.ecco-ibd.eu
3. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045814

COLITA MICROSCOPICĂ

Cătălina MIHAI, Cristina CIJEVSCHI PRELIPCEAN

Cadru nosologic

Colita microscopică (CM), descrisă pentru prima dată în 1985, este o afecțiune cronică inflamatorie a colonului, definită prin prezența modificărilor histologice la pacienți cu sindrom diareic cronic. Include două entități: **colita limfocitară** (CL) și **colita colagenică** (CC); între acestea există doar diferențe histologice, nu și clinice.

Epidemiologie

Incidența bolii este asemănătoare cu a bolii inflamatorii intestinale (4,1/100.000 pentru CC și 4,8/100.000 pentru CL). Apare în special la persoanele vârstnice, este mai frecventă la femei comparativ cu bărbații. Frecvența CM este în creștere în ultimii ani, posibil și datorită accesibilității crescute la colonoscopie.

Etiopatogenie

Patogenia bolii este incomplet elucidată. Pe lângă un răspuns imun anormal la anumiți antigeni intraluminali sunt implicate și alte mecanisme: factori genetici, modificări ale microbiotei, malabsorbția acizilor biliari, scăderea absorbției de sodiu și clor. Principalii factori de risc în apariția bolii sunt: fumatul și consumul de medicamente (antiinflamatorii nonsteroidiene, inhibitori de pompă de protoni, statine, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei).

Tablou clinic

Principalul simptom este reprezentat de diareea apoasă, fără rectoragii. Scaunele (de la 3-4 până la peste 10/zi) apar inclusiv nocturn, se însoțesc de senzație imperioasă de defecație, incontinență anală, dureri abdominale. În cazuri severe apare scădere ponderală.

Frecvent se asociază alte boli autoimune: poliartrită reumatoidă, tiroidită autoimună, sindrom Sjögren, diabet zaharat tip 1, psoriazis.

Diagnostic paraclinic

Testele biologice sunt normale sau prezintă modificări nespecifice: anemie, creșterea proteinei C reactive. Calprotectina fecală nu are valoare diagnostică.

Clasic, clisma baritată și colonoscopia sunt normale. Totuși, pot apare unele modificări ale mucoasei, vizibile în special dacă se folosesc tehnici endoscopice de magnificație: modificări ale desenului vascular, eritem parcelar, fragilitatea mucoasei, ulcere lineare, aspect granular, semnul "zgârieturii de pisică".

Diagnosticul este histologic. Se prelevează biopsii multiple, etajate, câte 3-4 din fiecare segment colonic (modificările se regăsesc mai frecvent în colonul proximal: transvers și ascendent). Modificările histologice includ: infiltrarea laminei propria, prezența limfocitelor intraepiteliale, îngroșarea stratului de colagen, afectarea epiteliului de suprafață. În CC este prezentă îngroșarea stratului subepitelial de colagen (peste 10 μm), iar în CL – creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (> 20/100 celule epiteliale).

Severitatea bolii este dificil de apreciat în lipsa unor criterii histologice clare. Similar cu Crohn's Disease Activity Index (CDAI) s-a propus indexul de activitate al CM care include 4 parametri: numărul de scaune neformate, numărul de scaune nocturne, durerea abdominală, numărul de episoade de incontinență anală. Remisiunea clinică este definită ca mai puțin de 3 scaune/zi, fără nici un scaun apos.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul se stabilește la un pacient cu diaree cronică apoasă (cel mai adesea femeie peste 50 de ani asociind alte afecțiuni autoimune), cu aspect colonoscopic și radiologic normal, la care examenul histologic evidențiază îngroșarea stratului de colagen subepitelial peste 10 μm (CC) sau creșterea numărului de limfocite intraepiteliale (> 20/100 celule epiteliale) (CL).

Diagnostic diferențial

Boala inflamatorie intestinală prezintă modificări colonoscopice și histologice specifice. Nu sunt confirmate în prezent supozițiile unei posibile evoluții în timp a CM spre boală Crohn.

Sindromul de intestin iritabil: diareea nu apare noaptea, nu se însoțește de scădere ponderală, examenul histopatologic este normal; la 1/3 din pacienți SII și CM se pot suprapune.

Boala celiacă prezintă serologie și histologie duodenală specifică. Cele două afecțiuni pot coexista, asociind prezența genelor HLA DQ2. La toți pacienții cu CM și simptomatologie refractară la tratament se recomandă excluderea bolii celiace.

Colita indusă de antiinflamatoriile nonsteroidiene: simptomele se remit după întreruperea medicației; examenul histologic evidențiază creșterea eozinofilelor la nivelul colonului stâng.

Tratament

Scopul tratamentului este inducerea remisiunii și asigurarea unei cât mai bune calități a vieții.

Măsurile generale presupun renunțarea la fumat, întreruperea medicației incriminate ca factor de risc în apariția CM (antiinflamatorii nonstiroidiene, statine, inhibitori de pompă protonică).

Se recomandă tratament cu ***budesonid*** (1 comprimat = 3 mg), 9 mg/zi (se poate administra în priză unică) pentru o perioadă de 8 săptămâni. 1/3 din pacienți vor rămâne asimptomatici, fără a fi nevoie de tratament de menținere. Budesonidul este un corticosteroid cu metabolizare înaltă la primul pasaj hepatic, astfel încât efectele secundare sistemice sunt reduse comparativ cu corticosteroizii clasici. La pacienții cu recurență a simptomelor după discontinuarea tratamentului de inducție se recomandă terapie de menținere cu Budesonid 3-6 mg/zi (doza minimă care asigură remisiunea clinică) pe o perioadă de 6-12 luni. Efectele secundare sunt hipertensiunea arterială, hiperglicemia, osteoporoza.

Mesalazina (3 g/zi) este inferioară ca eficacitate comparativ cu budesonidul; se administrează pacienților care au contraindicații sau nu răspund la budesonid.

Alte medicamente care și-au dovedit eficacitatea în tratamentul CM sunt: prednisonul (efectele secundare sistemice îi limitează utilizarea pe termen lung) și salicilatul de bismut (utilizat în cazuri ușoare, colorează scaunul în negru). Colestiramina, loperamidul**,** probioticele au eficiență discutabilă.

În cazurile cortico-dependente sau cortico-refractare se pot administra tiopurine (axatioprină sau 6-mercaptopurină), metotrexat sau agenți biologici (anti-TNF). În caz de eșec al tratamentului medical, în forme severe, se poate recurge la intervenție chirurgicală (ileostomă sau colectomie cu anastomoză și rezervor ileo-anal).

După terminarea tratamentului, persistența simptomatologiei în condițiile normalizării histologice, denotă prezența sindromului de intestin iritabil sau a bolii celiace.

Prognostic

Prognosticul bolii este bun, cu risc de cancer colo-rectal și mortalitate similară populației generale. Evoluția bolii este variabilă; cele mai multe cazuri rămân în remisiune perioade îndelungate deși există și forme cu recăderi sau evoluție continuă.

Lecturi recomandate

1. Nguyen GC, Smalley WE, Swaroop Vege S et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 242-246.
2. Gentile N, Yen EF. Prevalence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Microscopic Colitis. *Gut and Liver* 2017. https://doi.org/10.5009/gnl17061
3. Okamoto R, Negi M, Tomii S. Diagnosis and tratment of microscopic colitis. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 169-174.

POLIPII RECTO-COLONICI

Mihaela DIMACHE, Carmen ANTON

Cadru nosologic

Termenul de polip defineşte orice leziune supradenivelată (protruzivă) bine delimitată.

Această denumire nu are nici o implicaţie histologică, substratul histologic fiind variat, cu răsunet diferit asupra evoluţiei şi tratamentului.

Principalele caracteristici macroscopice ale unui polip colonic sunt: localizarea, mărimea, forma, culoarea, suprafaţa mucoasei, prezenţa/absenţa pedicului, prezenţa ulceraţiei sau a sângerării.

Clasificarea polipilor colonici descrie două categorii principale: neoplazici şi non-neoplazici.

Polipii neoplazici (adenoame premaligne şi carcinoame) au o semnificaţie clinică deosebită datorită naturii premaligne şi potenţialului evolutiv către carcinom colorectal. Majoritatea cancerelor colorectale se dezvoltă din polipi adenomatoşi.

Potenţialul malign al polipilor adenomatoşi depinde de mărime, structura histologică şi gradul de displazie. *Adenoamele avansate* sunt cele cu dimensiuni mari (≥ 1 cm), cu ţesut vilos abundent în structura lor sau cu displazie de grad înalt; prin potenţialul lor malign, acestea sunt vizate de programele de detecţie şi rezecţie, în vederea stopării la timp a secvenţei adenom-carcinom.

Polipii non-neoplazici nu prezintă potenţial malign şi au implicaţii clinice minore.

Polipii non-epiteliali (submucoşi) reprezintă leziuni rare, dezvoltate din submucoasă (tumori submucoase), cu caracteristici macroscopice aparte şi semnificaţie clinico-evolutivă diferită în funcţie de histologie.

Epidemiologie

Prevalenţa adenoamelor colorectale în studiile necroptice variază între 5 şi 70%, iar în cele colonoscopice, între 25-40%.

Polipii adenomatoşi şi hiperplazici sunt responsabili pentru 80-90% dintre polipii decelaţi colonoscopic; dintre aceştia, 75% sunt adenoame. În cazul polipilor foarte mici (*diminutive polyps*), adenoamele reprezintă numai 50%, restul fiind polipi hiperplazici.

Adenoamele colorectale sunt mai frecvente în regiunile cu standard socio-economic ridicat şi alimentaţie de tip occidental (hipercalorică, bogată în proteine, lipide şi săracă în fibre alimentare), incidenţa acestora fiind strâns corelată cu cea a cancerului colorectal (CCR).

Prevalența adenoamelor colorectale crește cu vârsta, atingând un vârf după 60 de ani; dacă acestea afectează aproximativ 30% dintre persoanele de 50 de ani, octogenarii sunt afectați în proporție de aproximativ 60%.

Numărul polipilor, dimensiunile acestora și gradul displaziei cresc progresiv în raport cu vârsta.

Tablou clinic

Majoritatea polipilor colonici sunt asimptomatici, având dimensiuni mici, sub 1 cm; aceștia sunt descoperiți întâmplător sau în cadrul programelor de *screening*.

Polipii cu dimensiuni mari, peste 1-1,5 cm se asociază cu simptome cum ar fi hemoragia digestivă inferioară, modificarea tranzitului intestinal, balonările, durerea abdominală.

Hemoragia digestivă inferioară ocultă sau manifestă este cea mai frecventă manifestare clinică a polipilor recto-colonici, întâlnită la aproximativ 44% dintre pacienți. Apare doar în cazul polipilor mai mari de 10 mm și este în general ocultă sau minimă, autolimitată.

Tulburările tranzitului intestinal constau în constipație și diaree.

Constipația apare în cazul unor polipi voluminoși localizați la nivelul colonului distal; aceștia pot determina chiar manifestări subocluzive, prin dezvoltare intraluminală sau invaginare.

Diareea apare în prezența polipilor viloși. Pacienții cu diaree secretorie profuză, apoasă, asociată cu deshidratare, hipopotasemie, hiponatremie și hipocloremie severe prezintă de obicei adenoame viloase mari localizate în colonul distal (rect și sigmoid).

Durerea abdominală poate fi nespecifică sau de tip colicativ, în cazul polipilor obstructivi.

Prolapsul polipului prin canalul anal apare dacă polipul este voluminos, fiind mai frecventă la copiii cu polipi hamartomatoși juvenili.

Examenul obiectiv este nerelevant, dar tușeul rectal poate decela polipii rectali sau prezența sângelui pe degetul de mănușă.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Testul hemoragiilor oculte fecale (FOBT) este utilizat în cadrul programelor de screening, decelând doar 20-40% dintre pacienții cu polipi colorectali; acesta este pozitiv doar în cazul polipilor mai mari de 1 cm, care au risc de sângerare. Peste 50% din polipi nu sunt decelați de testul sângerărilor oculte.

De aceea, unii autori consideră testul Hemoccult inadecvat pentru screeningul polipilor colo-rectali, recomandând a fi utilizat numai împreună cu sigmoidoscopia flexibilă.

Sigmoidoscopia flexibilă este o metodă de diagnostic importantă, utilizată mai ales pentru screeningul persoanelor asimptomatice. Aceasta indică

prezența adenoamelor la 10-15% dintre subiecți. În funcție de datele sigmoidoscopiei, se poate impune completarea acesteia cu o colonoscopie, situație care va fi exemplificată mai jos.

Clisma baritată cu dublu contrast are o sensibilitate și specificitate redusă (sub 80%) în diagnosticul polipilor colonici, mai ales dacă aceștia au dimensiuni mici.

Tehnicile imagistice virtuale – computer tomografie (CT) sau rezonanță magnetică nucleară (RMN) prezintă o sensibilitate și specificitate de până la 80-85%, dar sunt în permanentă perfecționare.

Colonoscopia reprezintă standardul de aur în diagnosticul polipilor colonici; are acuratețe superioară clismei baritate, vizualizează întreg colonul și permite polipectomia terapeutică. Sensibilitatea metodei este de peste 95% în cazul polipilor de minim 10 mm, 75% pentru cei mai mici de 5 mm.

Spre deosebire de celelalte metode, colonoscopia permite vizualizarea și analizarea tuturor caracteristicilor oricărui polip: dimensiunea (prin comparație cu pensa de biopsie, tubul de inserție), culoarea (prin comparație cu cea a mucoasei din jur), aspectul mucoasei din jur (normală, inflamată sau atrofică), prezența unor ulcerații superficiale sau profunde și localizarea lor, forma capului polipului, prezența lobulațiilor, mobilitatea polipului, absența/prezența pedicululului (grosimea și lungimea tulpinii).

Examenul histopatologic este necesar în cazul tuturor polipilor, mai ales în polipii mari. Chiar dacă aspectul macroscopic este tipic, regula trebuie să fie diagnosticul anatomopatologic; examenul histopatologic depinde de prelevarea unui specimen adecvat, ceea ce înseamnă tot polipul (de câte ori este posibil). Practic, prelevarea corectă înseamnă polipectomie (dacă nu sunt contraindicații), urmată de examenul histopatologic integral al polipului.

POLIPII NON-NEOPLAZICI

Polipii hiperplazici (hiperplastici)

Polipii hiperplastici sunt cei mai frecvenți polipi colonici, cu o incidență de 20-35% în cadrul persoanelor peste 50 de ani. Incidența acestora crește cu vârsta.

Din punct de vedere histologic, se caracterizează printr-o configurație papilară a epiteliului, cu glande alungite, dilatate, cu proporția celulelor caliciforme scăzută și a celulelor specializate în absorbție, crescută. Celulele epiteliale sunt bine diferențiate, cu citoplasma abundentă și nuclei mici, uniformi, orientați bazal. Mitozele sunt rare și tipice, iar sinteza ADN este limitată doar în treimea bazală a criptelor glandulare.

Majoritatea polipilor hiperplazici sunt sesili, aproape plați, cu aspect general de mamelonare albicioasă. Sunt localizați mai ales la nivelul colonului stâng, cu predilecție în regiunea rectosigmoidiană.

Peste 80% dintre aceștia sunt mici, având între 2-5 mm, dar rareori pot ajunge la peste 10 mm. Dimensiunea nu este un criteriu de diagnostic, deoarece jumătate dintre polipii sub 5 mm pot fi adenomatoși.

Fig. 1. Polip colonic hiperplastic

Polipii hiperplazici au aceeași culoare cu cea a mucoasei adiacente, iar suprafața lor este netedă și lucioasă. Pot fi solitari, dar de obicei sunt multipli.

Polipii hiperplastici sunt leziuni prin definiție benigne și fără displazie, de aceea supravegherea lor nu este necesară.

Nu este clar dacă decelarea unor polipi hiperplazici în regiunea recto-sigmoidiană are un rol predictiv pentru existența unor adenoame/carcinoame colonice proximale sincrone.

Polipii micști hiperplastici-adenomatoși
(*adenom serat sau festonat*)

Acesta este un tip particular de polip care conține alături de elemente specifice tipului hiperplastic și elemente adenomatoase; de aici provine potențialul de malignizare. Polipii micști reprezintă aproximativ 1% din totalitatea polipilor și peste 10% din așa-zișii polipi hiperplastici.

Aspectul macroscopic este similar cu cel al polipilor hiperplastici tipici, iar examenul histologic este singurul care permite încadrarea corectă.

Fig. 2. Adenom colonic serat

Majoritatea polipilor micşti (peste 68%) sunt sesili şi au dimensiuni mici (< 5 mm), doar în 20% din cazuri au peste 1 cm. Aspectul histologic este caracteristic, lumenul criptelor fiind festonat, serat (de unde şi numele), iar caracterele de polip hiperplastic (celule caliciforme normale sau hipermature) coexistă cu cele de tip adenomatos (stratificarea nucleară, extensia mitozelor spre porţiunea superioară a criptelor, creşterea raportului nucleo-citoplasmatic şi a taliei nucleolilor).

Aceşti polipi pot prezenta displazie în 37% din cazuri, aceasta fiind localizată la baza criptelor (nu la suprafaţa lor, ca în cazul adenoamelor adevărate). Displazia severă apare în 15% din adenoamele festonate.

Polipii seraţi sunt localizaţi îndeosebi la nivelul rectosigmoidului şi doar în 25% din cazuri la nivelul colonului drept, putând fi întâlniţi şi în cadrul polipozelor familiale.

Polipii inflamatori

Polipii inflamatori apar ca sechele ale inflamaţiei severe a mucoasei colonice, în asociere cu afecţiuni ca rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH), boala Crohn, colita ischemică sau tuberculoza intestinală. Pot fi formaţi din insule reziduale de mucoasă colonică intactă înconjurate de ulceraţii ce denudează mucoasa sau, mai frecvent, din ţesut degranulaţie şi detritusuri epiteliale.

Fig. 3. Polipi inflamatori multipli în RCUH

Polipii inflamatori pot fi unici (leziuni solitare, de dimensiuni mari, care se pot confunda cu polipii neoplazici) sau multipli, mimând sindroamele de polipoză. Polipii mari sau multipli pot provoca dureri abdominale sau manifestări obstructive.

Polipii inflamatori sunt frecvent pediculaţi, cu formă de deget de mănuşă sau vierme (pedicul lung, iar capul polipului are acelaşi diametru cu cel al pedicululuı) şi mai rar sesili, sub formă de dom. Pot fi foarte lungi, până la peste 5 cm, iar culoarea este mai roşie decât a mucoasei din jur; suprafaţa este netedă, lucioasă, cu ulceraţii la vârf, friabilă.

Polipii inflamatori nu au potențial malign, iar semnificația lor se asociază bolilor inflamatorii colonice în cadrul cărora au apărut (rectocolita ulcero-hemoragică – RCUH, boala Crohn etc.). Cum aceste afecțiuni au un potențial malign clar, polipii inflamatori trebuie diferențiați de leziunile polipoide premaligne întâlnite în cadrul acestor boli.

Diagnostic diferențial

În absența sechelelor clare de boală inflamatorie, încadrarea acestor polipi poate fi dificilă, ei putând fi confundați cu adenomul, adenocarcinomul sau polipul din Peutz-Jeghers.

Cazurile de rectocolită ulcero-hemoragică (RCUH) cu evoluție de lungă durată, complicată cu polipi inflamatori, dar și cu risc crescut de displazie severă sau cancer, pun probleme deosebite de diagnostic. În cadrul mucoasei colonice afectată de inflamație cronică, polipii inflamatori pot coexista cu polipi adenomatoși (care trebuie decelați și polipectomizați).

Programul de supraveghere este cel al bolii de bază.

Polipul juvenil

Spre deosebire de polipii adenomatoşi sau hiperplazici, în care predomină proliferarea celulelor epiteliale, polipii juvenili sunt alcătuiți din numeroase glande colonice dilatate chistic (la vârf), celule inflamatorii și lamina propria abundentă, care separă glandele; stroma conjunctivă bogată conține o importantă proliferare vasculară, care explică rectoragiile abundente la unii pacienți. Polipul juvenil este un hamartom mucos, fără potențial malign sau tendință la recidivă.

Polipii juvenili se întâlnesc cu frecvență maximă la copii, 3/4 din cazuri între 1 și 10 ani; regresează spontan sau se autoamputează odată cu înaintarea în vârstă, de aceea diagnosticul este foarte rar la adult.

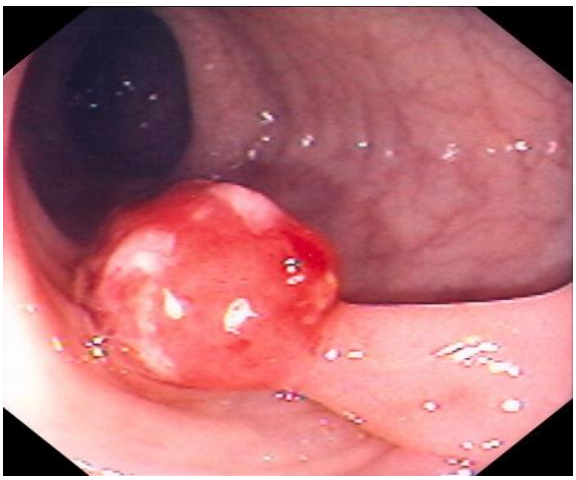


Fig. 4. Polip juvenil rectal pediculat

Polipul juvenil este de regulă pediculat, cu capul sferic, regulat și pedi-culul lung și subțire; mai rar, poate fi sesil. Are dimensiunea între 5-20 mm, dar rareori poate depăși 3 cm. Acest tip de polip este frecvent solitar, localizat cu predilecție la nivelul rectului și sigmoidului.

Polipii juvenili au culoarea roșie ca cireașa, uneori cu mici eroziuni gălbui pe vârful polipului, iar suprafața lor este de obicei netedă.

Majoritatea polipilor juvenili sunt asimptomatici. Pentru cei simpto-matici, manifestările clinice cele mai frecvente sunt: a) hemoragia digestivă inferioară (rectoragia) datorată friabilității crescute sau autoamputării polipilor; b) volvulusul, în cazul celor voluminoși; c) prolapsul, pentru polipii pediculați situați rectal.

Supravegherea nu este necesară, deoarece nu recidivează și nu au potențial malign.

Polipii hamartomatoși tip Peutz-Jeghers

Sindromul Peutz-Jeghers este o condiție clinică cu transmitere ereditară de tip autosomal dominant, caracterizată prin prezența polipilor de tip hamartomatos la nivelul tractului gastro-intestinal, pigmentarea tegumentului și a mucoaselor și risc crescut pentru neoplasme extradigestive (ovar, sân, col uterin, tiroidă).

Polipul din sindromul Peutz-Jeghers este un hamartom caracterizat prin proliferarea epiteliului glandular, cu glande dilatate chistic la bază, cu celule caliciforme hipersecretante, la care se adaugă o abundentă proliferare de fibre musculare netede dispuse "în evantai". Epiteliul glandular este hiperplazic, dar nu displazic, acest tip de polip nefiind premalign.

Polipii din sindromul Peutz-Jeghers pot avea o varietate de forme și mărimi, putând fi atât sesili, cât și pediculați, cu dimensiuni de la câțiva mm la câțiva cm. De regulă sunt multipli, dar putem întâlni și un polip solitar colonic, care are însă companioni în celelalte segmente intestinale. Polipii pot fi localizați la nivelul stomacului, duodenului, ileonului, jejunului și colonului. Se pare că polipii cu localizare intestinală au un risc de malignizare mai mare decât cei colonici.

Aspectul macroscopic poate crea confuzii cu polipii inflamatori și viloși. Polipectomia urmată de examen anatomopatologic va susține diagnosti-cul corect.

Deși se citează cazuri de transformare malignă, supravegherea strictă nu pare să fie indicată.

POLIPII NEOPLAZICI (POLIPI ADENOMATOȘI)

Polipii neoplazici sau adenoamele colonice prezintă potențial malign și se clasifică în adenoame tubulare, viloase și tubulo-viloase, în funcție de pre-zența și volumul de țesut vilos.

Aproximativ 70% din polipii rezecați în timpul colonoscopiei sunt adenoame.

Dintre adenoamele colonice, 75-80% sunt *tubulare* (conțin 0-25% țesut vilos, glandele sunt dispuse în structuri tubulare ramificate situate în lamina propria sau înconjurate de aceasta), 10-25% sunt *tubulo-viloase* (25-75% țesut vilos, caracteristici comune ambelor tipuri), iar sub 5% sunt adenoame *viloase* (75-100% țesut vilos, lamina propria cu prelungiri în deget de mănușă, glande displazice aranjate ramificat și acoperite de un epiteliu cu prelungiri până la musculara mucoasei).

Fig. 5. Adenom colonic tubulo-vilos

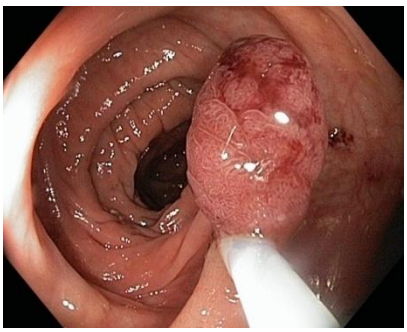


Fig. 6. Adenom tubular: polipectomie endoscopică

Toate adenoamele prezintă un grad de displazie. Aproximativ 5-7% din pacienții cu adenoame colonice au displazie de grad înalt, iar 3-5% prezintă carcinom invaziv la momentul diagnosticului. Creșterea gradului de displazie și a potențialului malign se corelează cu creșterea dimensiunilor polipului adenomatos, a componentei viloase și a vârstei pacientului. De asemenea, probabilitatea de carcinom invaziv crește o dată cu mărimea polipului.

Adenoamele avansate, caracterizate prin diametru ≥ 1 cm, componentă viloasă apreciabilă sau displazie de grad înalt apar printr-un proces nelinear de acumulare a mai multor mutații genetice și deleții cromosomiale, în decurs de ani. Fenotipul malign apare ca urmare a interacțiunii dintre factorii de mediu cu potențial carcinogen și modificările genetice moștenite și/sau dobândite.

Acest model de carcinogeneză ne ajută să înțelegem de ce majoritatea adenoamelor mici, tubulare staționează sau chiar regresează în timp, și foarte puține dezvoltă modificări viloase, displazie de grad înalt și carcinom invaziv.

Riscul de apariție a unui adenocarcinom într-un polip adenomatos crește cu timpul (2,5% la 5 ani, 24% la 20 ani), cu mărimea acestuia, cu tipul histologic (maxim pentru cei viloși), numărul polipilor și vârsta pacientului (mai mare peste 60 ani).

Importanța polipilor adenomatoși colonici

Polipii adenomatoși colonici sunt principalele leziuni premaligne, fiind responsabile pentru peste 80% din totalul cancerelor colorectale. Decelarea și rezecția endoscopică a acestor leziuni, precum și încadrarea pacientului într-o

grupă de risc, în vederea supravegherii acestuia conform protocoalelor în vigoare scad sau chiar înlătură riscul individual de cancer colo-rectal (CCR).

Managementul polipilor

Pentru a stopa secvența adenom-cancer colorectal, majoritatea pacienților cu polipi colonici decelați prin clismă baritată sau sigmoidoscopie flexibilă vor efectua colonoscopie în vederea exciziei polipilor și a cercetării prezenței unor adenoame/ neoplazii adiționale. Incidența adenoamelor sincrone la un pacient care are un adenom deja decelat este de 30-50%.

Majoritatea polipilor diagnosticați în timpul colonoscopiei pot fi complet excizați prin tehnici endoscopice. Rezecția chirurgicală a unui polip se indică doar atunci când un endoscopist experimentat nu poate exciza un adenom avansat în condiții de siguranță, sau dacă un polip malign necesită rezecția colonului.

Trebuie să avem în vedere ca specimenul de biopsie să fie reprezentat de întregul polip, încât biopsia excizională totală este regula, urmată de un examen anatomopatologic complet, care să certifice absența/prezența transformării maligne.

Managementul polipilor mici

Majoritatea polipilor colonici mici (< 1 cm) sunt adenoame care au un oarecare potențial malign, deși probabilitatea prezenței celulelor maligne într-un polip cu dimensiunea aceasta este mică (< 1%). Polipii mici decelați în cursul colonoscopiei sunt de obicei rezecați. Dacă aceste leziuni mici sunt numeroase, se impun biopsii reprezentative.

În situația unui pacient cu adenoame mici tubulare decelate prin sigmoidoscopie flexibilă, decizia efectuării colonoscopiei trebuie să fie individualizată în funcție de vârsta pacientului, comorbidități și istoricul familial de neoplasm de colon.

Managementul polipilor mari sesili

Polipii mari sesili (> 2 cm) conțin de regulă țesut vilos cu potențial malign ridicat și au tendința la recurență locală după rezecție.

Dacă din motive tehnice, o astfel de leziune nu poate fi excizată complet sau în siguranță în timpul colonoscopiei, pacientul va trebui adresat pentru rezecție chirurgicală per primam.

Pacientul care a beneficiat de o excizie colonoscopică reușită a unui polip sesil mare va trebui supravegheat printr-o colonoscopie la 3-6 luni, pentru a verifica dacă rezecția leziunii a fost completă. În situația în care este depistat țesut polipoid rezidual, acesta va fi excizat, o nouă documentare colonoscopică fiind necesară peste 3-6 luni. Dacă îndepărtarea completă a leziunii nu este posibilă după 2-3 examinări colonoscopice, pacientul va trebui adresat pentru tratament chirurgical.

Polipii maligni

Polipul malign reprezintă un adenom care conține celule neoplazice care au pătruns prin muscularis mucosae până în submucoasă. În fața unei astfel de leziuni, trebuie să răspundem la următoarele întrebări:

1) Se impune tratament chirurgical sau este adecvată polipectomia colonoscopică?

2) Riscul de recurență locală sau metastazare ganglionară este mai mare decât cel de colectomie parțială sau riscul este atât de redus încât nu se indică nici un alt tratament?

Deoarece vasele limfatice nu pătrund mult dedesubtul *muscularis mucosae*, carcinomul focal care nu a depășit acest strat prezintă un risc minim sau absent de diseminare ganglionară.

În cazul unui pacient cu polip malign, ACG (Colegiul American de Gastroenterologie) nu recomandă un altfel de tratament înafara polipectomiei colonoscopice, dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:

a) polipul este complet excizat de către endoscopist și este trimis integral către examen histopatologic;

b) în cadrul examenului anatomopatologic, polipul este fixat și secționat astfel încât să fie posibilă determinarea acurată a adâncimii invaziei, gradului de diferențiere și a prezenței exciziei complete a carcinomului;

c) carcinomul nu este slab diferențiat;

d) nu există afectare vasculară sau limfatică;

e) marginile exciziei nu sunt implicate; invazia tulpinii unui polip pediculat nu reprezintă un factor de prognostic nefavorabil, atâta timp cât carcinomul nu se extinde la marginile de rezecție a pedicului.

În situația unui polip malign sesil cu criterii de prognostic favorabil, pacientul va beneficia de o colonoscopie de supraveghere peste 3 luni, pentru a se verifica prezența țesutului anormal rezidual la nivelul locului de polipectomie.

În cazul unui polip malign cu criterii de prognostic nefavorabil, atitudinea va fi individualizată prin punerea în balanță a riscurilor unei rezecții chirurgicale și a riscului de deces prin cancer metastatic.

Lecturi recomandate

1. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, Gastroenterology 2012; 143: 844-857.
2. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Am J gastroenterol 2000; vol. 95: 3053- 63.

DIVERTICULOZA COLONICĂ

Gabriela ȘTEFĂNESCU

Definiție

Boala diverticulară colonică este o condiție frecvent întâlnită la vârstnici, cel mai adesea dobândită, caracterizată prin *prezența unor protruzii sacciforme în exteriorul colonului*, similare unor "degete de manușă".

Diverticuloza colonică nu este o boală "per se" dar se poate complica cu hemoragie, inflamație a diverticulilor cu sau fără perforație (diverticulită) sau cu inflamație mucosală segmentară (colita segmentară asociată cu diverticuli – CSAD)

În concluzie, spectrul bolii diverticulare include:

- *diverticuloza colonică* – prezența diverticulilor la nivelul colonului;
- *diverticulita* – inflamația diverticulilor;
- *hemoragia diverticulară*;
- *colită segmentară asociată diverticulozei (CSAD)* – entitate recent adoptată dar puțin elucidată.

Epidemiologie

Prezența diverticulozei variază mult cu vârsta și zona geografică.

Raportat la vârstă, prevalența afecțiunii crește de la 5-10% în populația cu vârstă sub 40 de ani, la 25% în populația cu vârsta peste 50 de ani și 50-80% în populația peste 80 de ani).

În țările industrializate, prevalența este crescută (până la 45%) comparativ cu țările din Asia și Africa în care prevalența pentru aceleași categorii de vârstă este scăzută, (sub 2%), probabil în relație cu stilul de viață (dieta de tip occidental și sedentarismul)

Etiopatogenie

Diverticulii se formează prin hernierea *mucoasei și submucoasei* printre fibrele musculaturii circulare *la nivelul unor puncte de minimă rezistență, cel mai frecvent la locul unde vasa recta penetrează tunica musculară a peretelui colic*. În formarea acestora intervin o serie de factori structurali: degenerescența țesutului conjunctiv la nivelul peretelui colic asociată cu fenomene de dismotilitate colonică.

De asemenea, este clar demonstrat că factorii favorizanți ai bolii diverticulare sunt în relație cu stilul de viață (dieta săracă în fibre, sedentarismul, favorizează apariția diverticulilor), obezitatea, consumul cronic de antiinflamatorii nesteroidiene (în special paracetamol), dar nu se limitează la aceștia.

Astfel, modificarea stilului de viață nu și-a dovedit eficiența în prevenția apariției și dezvoltării bolii diverticulare.

Mecanismul apariției complicațiilor inflamatorii/infecțioase nu este pe deplin elucidat. Teoria clasică a obstrucției mecanice a diverticulilor prin fragmente alimentare (de exemplu, semințe) ca fiind mecanismul patogenic al apariției diverticulitei acute a fost discreditată și nu mai este de actualitate.

În prezent se consideră că etiopatogenia diverticulitei acute este plurifactorială: stază, ischemie focală, obstrucție, disbioză. Procesul progresiei către diverticulită începe în jurul unei perforații micro- sau macroscopice produse de creșterea presiunii intraluminale sau de erodarea peretelui de către resturile alimentare și determină inflamație, necroză focală, care pot determina perforația. Manifestările clinice depind de dimensiunea perforației și de reactivitatea organismului. Perforațiile mici și bine controlate determină abcese în timp, iar imprecisa localizare a infecției poate determina perforație liberă cu peritonită generalizată.

Hemoragia diverticulară este consecința efracției vaselor drepte la nivelul diverticulului. Ca urmare a hernierii pungii diverticulare, vasa recta se dispun la nivelul pungii diverticulare și sunt separate de lumenul colonic doar de tunica mucoasă, fiind expuse injuriei de către conținutul colonic și determinând sângerarea. Deși relația anatomică între vasele penetrante și diverticuli este similară la nivelul colonului drept și stâng, sursa sângerării se situează mai frecvent la nivelul colonului ascendent.

Anatomie patologică

Diverticulii apar la nivelul seroasei colonice ca proeminențe piriforme sesile sau pediculate iar intraluminal, la nivelul mucoasei colice, se observă orificiul de comunicare. În cazul complicațiilor inflamatorii, diverticulul are peretele edemațiat, acoperit de false membrane, cu o colorație violacee. Diverticulii pot avea dimensiuni variate, de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri și prezintă un colet (la locul de herniere) și un corp (”pungă diverticulară”).

Cel mai frecvent diverticulii apar pe marginea mezostenică, între tenii, sau pe marginea liberă a colonului.

Raportat la structura peretelui diverticular, diverticulii sunt de două tipuri: *diverticuli adevărați*, care conțin toate straturile peretelui colonic și se consideră a fi congenitali (sunt rar întâlniți la nivelul colonului) și *diverticuli falși* (pseudodiverticuli) formați prin hernierea mucoasei și submucoasei printre fibrele circulare ale tunicii musculare din peretele intestinal (nu au tunică musculară si nici peristaltică, favorizând acumularea reziduurilor).

În cazul colonului, termenul de diverticuli desemnează cel mai adesea pseudodiverticulii, care sunt de departe cei mai frecvenți. Termenul de diverticuloză indică prezența diverticulilor multipli colonici.

Ca localizare, rareori există un diverticul unic (congenital, situat pe colonul ascendent). În mod obișnuit sunt diverticuli multipli, situați la nivelul

colonului descendent şi mai ales pe sigmoid (interesarea sigmoidiană se identifică în 95% din cazuri, afectarea exclusivă a sigmoidului în 65%, distribuţie pancolică în 7% din cazuri). Diverticulii nu se formează distal de joncţiunea recto-sigmoidiană întrucât la nivel rectal teniile se unesc pentru a forma stratul muscular longitudinal.

Tablou clinic

Doar aproximativ 10-20% dintre pacienţii cu diverticuloză colonică vor prezenta pe parcursul vieţii simptome legate de prezenţa diverticulilor şi chiar mai puţini vor dezvolta complicaţii. Majoritatea pacienţilor cu *diverticuloză colonică necomplicată* rămân asimptomatici toata viaţa, diagnosticul fiind stabilit întâmplător, ca urmare a unor investigaţii efectuate (colonoscopie, irigografie, tomografie computerizată) sau cu ocazia unor intervenţii chirurgicale abdominale pentru alte indicaţii. În unele cazuri, acuzele digestive care motivează consultul medical sunt discrete, nespecifice (meteorism persistent, constipaţie, greaţă, modificări ale scaunului, exces de mucus).

O mică parte dintre pacienţii cu diverticuloză colonică dezvoltă semne şi simptome de *diverticulită acută* (inflamaţia diverticulară), iar aproximativ 5-15% vor prezenta *hemoragie diverticulară*.

Diverticulita acută

Termenul de diverticulită reprezintă un spectru de modificări inflamatorii, de la inflamaţie localizată, subclinică până la peritonită generalizată prin perforaţie. Diverticulita simplă, necomplicată, reprezintă aproximativ 75% din cazurile de diverticulită, restul de 25% fiind reprezetat de cazurile de diverticulită complicată.

În cazul *diverticulitei acute necomplicate*, majoritatea pacienţilor acuză dureri colicative în fosa iliacă stângă cu posibilă iradiere în hipogastru sau regiunea lombară stângă (”apendicita pe stânga”), vărsături, distensie abdominală, alterarea tranzitului cu predominanţa constipaţiei. Prezenţa în antecedente a unor episoade similare reprezintă argument în favoarea diagnosticului de diverticulită, la aproximativ 50% dintre pacienţi regăsindu-se episoade multiple de diverticulită pe parcursul bolii.

Febra este un semn important dar nu este constant şi nici specific. Examenul clinic poate releva o zonă de apărare musculară sau poate să identifice o formaţiune palpabilă.

În 25% din cazurile de diverticulită pot apărea complicaţii reprezentate de abcese, fistule, perforaţii sau stenoze.

Evoluţia către *abces intra-abdominal* este precedată de o perforaţie acoperită care se transformă în flegmon şi ulterior abcedează, rămânând însă localizat. Clinic se constată febră care persistă în pofida antibioterapiei adecvate iar la examenul obiectiv se palpează o formaţiune de consistenţă redusă, imprecis delimitată.

Fistulele apar în 2% din cazurile de diverticulită complicată. Apar mai frecvent la bărbați, la pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale în antecedente și la pacienți imunocompromiși. Prezența pneumaturiei, fecaluriei sau piuriei sunt sugestive pentru dezvoltarea unei fistule colo-vezicale. Fistula colo-vaginală se dezvoltă pe peretele posterior al vaginului și apare mai frecvent la femeile cu histerectomie în antecedente.

Perforația liberă în peritoneu este o complicație rară, apare mai ales la pacienți imunocompromiși și se asociază cu o rată crescută a mortalității. În cazurile cu perforație liberă în cavitatea peritoneală tabloul clinic este cel de abdomen acut cu peritonită generalizată și impune sancțiune chirurgicală în urgență.

Obstrucția completă de colon de cauză diverticulară este rară, nedepășind 10% din totalul stenozelor colonice. Stenozele incomplete sunt mai frecvente, se manifestă ca un sindrom subocluziv și se datorează edemului, spasmului colonic, procesului inflamator cronic și, în cazul existenței abceselor intra-abdominale, prin compresiune extrinsecă.

În formele complicate cu stenoze este importantă excluderea altei etiologii (boală Crohn, neoplasm de colon) întrucât atât tratamentul cât și prognosticul diferă în aceste cazuri.

Hemoragia diverticulară

Boala diverticulară este una dintre cele mai frecvente cauze de hemoragie digestivă inferioară, reprezentând 30-50% dintre hemoragiile digestive inferioare importante din punct de vedere cantitativ.

Sângerarea diverticulară apare obișnuit în afara episoadelor de diverticulită și, de obicei este recurentă. 15% dintre pacienții cu diverticuloză colonică au cel puțin un episod de sângerare de-a lungul evoluției bolii.

De obicei sângerarea se declanșează brusc, în absența durerii, este în cantitate mare, cu sânge roșu, proaspăt, necesitând adeseori transfuzii. În pofida severității, sângerarea se oprește spontan în 70-80% din cazuri. S-a constatat că administrarea de AINS crește riscul de sângerare diverticulară. Cel mai adesea hemoragia complică diverticulii de la nivelul colonului drept.

Diagnostic

Diagnostic diferențial

În boala diverticulară este necesară efectuarea unui diagnostic diferențial riguros cu majoritatea entităților patologice care pot interesa colonul (colon iritabil, boli inflamatorii intestinale, neoplasm de colon, colită ischemică, apendicită, neoplasm de colon, etc.) sau alte organe abdomino-pelvine (anexită, pielonefrită etc.).

În cazurile cu diverticulită necomplicată, mai ales la pacienții cu vârstă sub 50 ani și cu durere abdominală în hipogastru se impune diagnosticul diferențial cu apendicita acută, în timp ce, în cazurile complicate cu stenoze și fistule, mai ales la pacienții tineri, diferențierea de bolile inflamatorii intestinale

(și în particular Boala Crohn) poate să fie dificilă. De asemenea este deosebit de important ca, în cazurile care prezintă stenoze colonice sau hemoragii digestive inferioare să se excludă un neoplasm de colon, patologia neoplazică fiind prima suspiciune diagnostică prin prevalența bolii la pacienții peste 50 de ani.

Diagnosticul paraclinic

După o anamneză riguroasă și examen clinic complet, sunt necesare investigații care să confirme diagnosticul, să identifice prezența complicațiilor și să excludă alte entități patologice.

Probele de laborator – *hemoleucograma* și *probele de inflamație* sunt în limite normale în diverticuloza necomplicată, iar în caz de diverticulită se poate constata leucocitoză cu deviere la stânga (neutrofilie) și sindrom inflamator nespecific (VSH accelerat, fibrinogen și proteina C reactivă crescute).

În cazurile de hemoragie diverticulară se poate constata o anemie posthemoragică cu indici eritrocitari normali. Anemia feriprivă, hipocromă, microcitară, reflectă o sângerare cronică și nu este cauzată de obicei de boala diverticulară, impunându-se în aceste cazuri investigații suplimentare (colonoscopie totală) pentru excluderea unei alte patologii (neoplasm de colon).

Explorări imagistice

Radiografia abdominală pe gol este normală în diverticuloza colonică necomplicată și relevă modificări la 30-50% din cazurile de diverticulită acută (moderată distensie a intestinului subțire și colonului, ileus, opacități sugestive pentru colecții intra-abdominale)

Irigografia vizualizează conturul colonului, identifică prezența diverticulilor si permite aprecierea extensiei bolii, prezența leziunilor asociate (stenoze și uneori fistule) dar este utilă numai în cazurile necomplicate. Ghidurile actuale nu recomandă efectuarea clismei baritate în plin episod de diverticulită. În caz de hemoragie diverticulară explorarea nu are utilitate întrucât, deși poate evidenția diverticulii, nu identifică locul exact al sângerării.

Colonoscopia permite vizualizarea orificiului diverticular și a sacului diverticular în cazul diverticulilor mari, cu orificiu de comunicare larg, permițând și aprecierea prezenței semnelor de inflamație adiacentă sau a vaselor de sânge de la baza diverticulului, posibil responsabile de o hemoragie recentă.

În cazul diverticulitei acute explorarea endoscopică este relativ contraindicată întrucât prin insuflația de aer crește riscul de perforație. În schimb, odată cu rezolvarea episodului acut, toți pacienții ar trebui evaluați colonoscopic pentru excluderea neoplasmului de colon și stabilirea definitivă a diagnosticului, mai ales cei care nu au fost evaluați colonoscopic anterior.

Colonoscopia este foarte utilă în hemoragiile diverticulare cu sângerare moderată și autolimitată, situații în care poate stabili sursa exactă a sângerării. În cazurile cu sângerare importantă, vizualizarea optimă este impiedicată de cantitatea de sânge din lumen, în aproximativ 1/3 din cazuri sursa sângerării neputând fi identificată. În aceste cazuri se poate tenta evaluarea colonoscopică

după pregătirea colonului și, dacă se reperează locul exact al sângerării, se pot aplica manevre de hemostază endoscopică.

Tomografia computerizată abdomino-pelvină cu substanță de contrast este explorarea de primă intenție în suspiciunea de diverticulită, când procedurile radiologice sau endoscopice sunt contraindicate din cauza riscului de perforatie.

Diverticulita produce predominant modificări extraluminale, iar explorarea CT are avantajul că evaluează atât colonul cât și mezenterul și cavitatea peritoneală cu o sensibilitate de 69–98% și o specificitate de 75–100%. În diverticulita acută tomografia computerizată identifică îngroşarea peretelui colonic, infiltrarea grăsimii mezenterice, eventualele abcese peridiverticulare asociate și reacția peritoneală cu lichid de ascită. Tomografia poate descrie de asemenea complicațiile diverticulitei (fistulele colo-vezicale, colo-vaginale sau colo-enterale, stenozele inflamatorii intestinale).

În varianta *angio-CT* poate fi utilă pentru identificarea locului sângerării în cazul în care hemoragia este activă în momentul examinării.

De asemenea *arteriografia selectivă* și *scintigrafia cu hematii marcate* sunt metode care pot fi utilizate în cazul hemoragiei diverticulare dar pot evidenția locul sângerării numai dacă hemoragia este activă și are un debit de cel puțin 1 mL/min.

Arteriografia selectivă are avantajul că poate fi utilizată și în scop terapeutic, de realizare a hemostazei, prin administrare de vasopresină, somatostatină, embolizare.

Conduita terapeutică

Diverticuloza colonică este o condiție patologică cronică, motiv pentru care pacientul trebuie monitorizat în ambulator, de către medicul de familie.

Atunci când apar complicațiile (diverticulită acută, hemoragie diverticulară), este indicat ca pacientul să fie dirijat către medicul specialist gastroenterolog /internist, sau, în funcție de natura complicației, către chirurgul generalist.

În cazul ***diverticulozei necomplicate***, recomandările dietetice reprezintă principala măsură terapeutică. Este utilă creșterea aportului de fibre alimentare, evitarea consumului de carne roșie și grăsimi animale.

Sunt studii care demonstrează că administrarea ciclică (7 -14 zile/lună) a antibioticelor neresorbabile (Rifaximina 800-1200 mg/zi) reduce simptomele (dureri abdominale, meteorism) precum și frecvența și severitatea episoadelor de diverticulită acută.

Atunci când pacientul este diagnosticat cu diverticulită acută, atitudinea terapeutică diferă în funcție de severitatea puseului:

În general, în cazul unui pacient cu ***diverticulită acută necomplicată***, care este stabil clinic, se recomandă dietă hidrică și antibioterapie orală eficientă pentru germeni Gram negativi și anaerobi (amoxicillină/ acid clavulanic, sulfametoxazol-trimetoprim, sau fluorochinolone + metronidazol). În aceste cazuri tratamentul se recomandă cu administrare *per os*, în ambulator.

În mod obișnuit simptomatologia se ameliorează după 2-3 zile și se poate relua treptat alimentația solidă. Antibioterapia se continuă până la 10-14 zile de la diagnostic.

În cazul pacienților vârstnici, imunodeprimați, cu comorbidități importante, a celor cu febră mare sau cu leucocitoză importantă precum și în caz de evoluție nefavorabilă sub terapie antibiotică orală după 48-72 ore, se impune spitalizare. Tratamentul în spital constă în alimentație și antibioterapie parenterală (**Tabel I**) analgetice (meperidină), asociate cu reechilibrare hidroelectrolitică.

Tabel I. Tratamentul antibiotic recomandat în diverticulita acută

Antibioterapie de primă linie
Monoterapie cu Peniciline asociate cu inhibitori de betalactamaze: Ampicilina+Sulbactam Amoxicilina+Acid clavulanic Ticarcilina+Sulbactam Piperacilina+Tazobactam *Combinații de cefalosporine de generația a III- a cu Metronidazol* Ceftriaxona Metronidazol
Scheme alternative de antibioterapie
Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin) Metronidazol Carbapeneme (Imipenem, Meropenem)

Tratamentul chirurgical este indicat de obicei în formele de ***diverticulită acută complicată***. Intervențiile în urgență sunt necesare pentru abcesele intraabdominale în caz de eșec al drenajului percutan, în stenozele severe complicate cu ocluzie, peritonită sau fistule) sau în caz de evoluție nefavorabilă sub tratament medical conservator.

Chirurgia electivă (”la rece”) este rezervată pacienților care au avut două sau trei episoade anterioare de diverticulită severă care să fi impus spitalizare, pacienților cu sdr subocluziv si a celor la care nu poate fi exclusă o neoplazie. Sunt controverse privind diverticulita la tineri sub 40 de ani, fiind numeroși autori care recomandă chirurgia electivă dupa primul episod, deoarece la această categorie de pacienți evoluția este mai agresivă.

Intervențiile chirurgicale în diverticulita acută complicată constau în drenajul percutan al abceselor diverticulare cu diametru peste 4 cm (cele cu dimensiuni sub 4 cm se remit în 90% din cazuri sub tratament antibiotic), laparotomie, lavaj, drenaj și rezecții segmentare în cazul peritonitei generalizate (interventii care se desfășoară adeseori în două etape), rezecții segmentare în cazul stenozelor sau fistulelor.

Hemoragia diverticulară, deși frecvent importantă cantitativ, este cel mai adesea autolimitată, necesitând în cele mai multe situații doar măsuri de susținere și reechilibrare volemică. Atunci când în cursul colonoscopiei efectuate unui pacient cu hemoragie diverticulară se constată sângerare activă și se identifică sursa exactă a sângerării, se pot efectua tehnici de hemostază (injectare de adrenalină sau alți agenți sclerozanți, termocoagulare) cu rezultate imediate bune dar fără a influența riscul de sângerare pe termen lung.

În cazurile în care sângerarea este masivă, cu instabilitate hemodinamică și necesar de transfuzii peste 6 unitați (>2000 ml) precum și în sângerările masive recurente, este indicată intervenția chirurgicală în urgență.

Lecturi recomandate

1. WGO Practice Guidelines Diverticular disease, 2007
2. Danish National Guidelines for Treatment of Diverticular Disease (*Dan Med J* 2012)
3. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2013; 6(3): 205-213. doi:10.1177/1756283X13478679.
4. Cuomo R., Barbara G., Pace F., et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2014; 2(5): 413-442.doi:10.1177/2050640614547068.

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

Irina CIORTESCU, Vasile DRUG

Sindromul de intestin iritabil (SII) este o afecţiune funcţională, cu evoluţie cronică recurentă, fără complicaţii, dar cu impact important asupra calitaţii vieţii, motiv pentru care reprezintă una dintre cauzele principale de consultare a medicului de familie şi/sau a specialistului gastroenterolog.

Termenul de ”sindrom de colon iritabil” devenit ulterior ”sindrom de intestin iritabil” a fost introdus pentru prima dată în anul 1915 de Alvarez. Încercări de definire a afecţiunii au fost realizate de numeroşi experţi încă din 1946 (Dolkart), 1962 (Chaudhary şi Truelove), apoi de Manning (1978) şi au culminat cu activitatea unui grup de experţi în patologie funcţională digestivă, care au elaborat criteriile Roma (1990), ajunse în 2016 la a 4-a revizuire.

Definiţie

Conform criteriilor Roma IV, SII este o afecţiune digestivă funcţională caracterizată prin:

- *durere abdominală recurentă*, prezentă cel puţin 1 zi/săptămână în ultimele 3 luni, cu debut de cel puţin 6 luni anterior diagnosticului, asociată cu două sau mai multe din următoarele criterii:
  - în relaţie cu defecaţia,
  - asociată cu modificări ale frecvenţei scaunului,
  - asociată cu modificări ale consistenței scaunului.

Se descriu 4 tipuri de SII după frecvenţa şi consistenţa scaunului:

1. SII cu diaree (SII-D);
2. SII cu constipaţie (SII-C);
3. SII mixt, cu alternanţă diaree-constipaţie (SII-M);
4. SII neclasificabil (SII-N).

Epidemiologie

Prevalenţa globală este de 11,2% (variaţii între 5-65%, în funcţie de tipul de studiu), mai mare la sexul feminin şi independentă de vârstă sau grup etnic. Există studii care sugerează că, după vârsta de 50-60 ani, frecvenţa SII tinde să scadă.

În România prevalenţa este de 19,1% în populaţia urbană, cu valori mai crescute la vârstnici.

Etiopatogenie

Etiologia afecţiunii este multifactorială, factorul genetic are un rol important, iar din punct de vedere fiziopatologic s-a demonstrat existenţa unui proces inflamator cronic, de mică amploare, cu rol sensibilizant, dar fără impact sistemic.

Apariţia inflamaţiei intestinale se poate datora unei enterite infecţioase, alergiilor alimentare, modificării florei microbiene. Consecinţele şi/sau cauzele procesului inflamator cronic localizat sunt: creşterea senzitivităţii viscerale, activarea motilităţii intestinale, activarea sistemului imun mucosal, alterarea microbiotei intestinale şi a axei intestin-creier.

Este lesne de înţeles că, în lumina noilor descoperiri, termenul de ”funcţional”, care sugerează prezenţa simptomelor în absenţa oricărei leziuni de organ (macro şi microscopic), este inexact. Studiile de specialitate nu au reuşit până în prezent validarea unui biomarker de diagnostic a SII (durata tranzitului oro-cecal, Ac antiflagelină, analiza microbiotei intestinale etc.), dar cercetările în acest sens continuă.

SII este considerat o afecţiune funcţională în accepţiunea clasică iar recomandările Roma IV sunt de înlocuire a termenului de ”tulburare funcţională” cu termenul ”tulburare a interacţiunii intestin-creier” (DGBI – *disorder of gut-brain interaction*).

Tablou clinic

Afecţiunea este mai frecventă la femei, simptomul principal fiind durerea abdominală recurentă în relaţie cu defecaţia şi fără simptome/semne de alarmă.

Practic, diagnosticul de SII se stabileşte în faţa unui pacient cu dureri abdominale cronic recurente, influenţate de defecaţie (durerea este ameliorată sau dispare după defecaţie), asociată cu modificarea scaunului (consistenţă şi frecvenţă) ***în absenţa oricăror modificări organice*** (clinice, biologice, imagistice, anatomo-patologice).

Anamneza este foarte importantă pentru caracterizarea durerii de tip funcţional, excluderea simptomelor de alarmă (rectoragie, durere/diaree nocturnă, inapetenţă, scădere ponderală) şi aflarea istoricului familial (antecedente de neoplasm colo-rectal, boală celiacă, boală inflamatorie intestinală), fiind esențiale.

În 25-50% din cazuri, SII se poate asocia cu boala de reflux gastro-esofagian, cu alte tulburări digestive funcţionale (dispepsia funcţională, durerea toracică non-cardiacă, incontinenţa funcţională, durerea rectală funcţională) şi cu afecţiuni psihiatrice (tulburări anxioase, sindrom depresiv). Pacientul descrie o adevărată ”dramă abdominală”, o boală cu certitudine severă (cancer) şi care nu cedează la nici un tratament recomandat de farmacist, medic de familie sau de către alţi medici gastroenterologi.

Durerea este descrisă în mod variabil, declanşată de masă, stres sau, fără legătură cu acestea, având localizare diferită şi intensitate medie-mare, niciodată nocturnă sau însoţită de inapetenţă şi scădere ponderală. Esenţială pentru diagnostic este modificarea durerii sau dispariţia durerii după defecaţie. Simptomele care însoţesc durerea pot fi: diareea fără sânge, constipaţia, defecaţia dificilă, defecaţia incompletă, alternanţa diaree-constipaţie, meteorismul abdominal şi prezenţa de mucus în scaun.

Diagnosticul clinic este susţinut de durerea abdominală joasă, precipitată de alimentaţie, ameliorată de defecaţie, ce nu trezeşte bolnavul, asociată cu scaune în cantitate mică (diaree sau constipaţie), constantă ca pattern, dar variabilă ca severitate şi corelată cu perioadele de stres. Elementele care nu pledează pentru diagnosticul de SII sunt: debutul la vârsta înaintată, evoluţia constant progresivă, caracterul nocturn, febra, scăderea ponderală, rectoragia neexplicată de fisuri sau a hemoroizi.

Examenul clinic la pacienţii cu SII este normal, pacientul este afebril, starea de nutriţie este bună, tegumentele şi mucoasele sunt normal colorate şi hidratate, fanerele normale, fără adenopatii. Abdomenul poate fi meteorizat, cu hipersonoritate la percuţie, cu zgomote hidroaerice prezente, iar la palpare poate fi difuz dureros, mobil, fără apărare, fără mase tumorale, fără hepato-splenomegalie. La tuşeul rectal nu există formaţiuni palpabile şi sânge pe degetul examinator.

Investigaţiile paraclinice sunt normale:

- absenţa sindromului inflamator în sânge şi scaun (VSH, HLG, PCR, albumina, fier, feritină şi calprotectina fecală- normale);
- examenul coproparazitologic, coprocultura, test hemoragii oculte scaun negative;
- ecografia abdomino-pelvină normală;
- colonoscopia normală (inclusiv biopsie pentru colita microscopică în SII-D);
- endoscopia digestivă superioară cu biopsie şi teste serologice pentru boala celiacă la SII-D- normale;
- dozarea hormonilor tiroidieni la pacienţii selectaţi clinic, în special forme de SII-D, normală.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de SII se realizează la un pacient cu durere abdominală recurentă relaţionată cu emisia scaunului şi asociată cu modificări de tranzit la care se exclude clinic şi paraclinic o afecţiune organică a tubului digestiv sau o altă cauză a durerii (hepatică, biliară, pancreatică, extradigestivă).

Nu există biomarkeri specifici de diagnostic.

În formele cu diaree se pot efectua teste de depistare a suprapopulării bacteriene a intestinului subţire (SIBO – *small intestinal bacterial overgrowth*) constând în teste respiratorii pentru H2 sau cultură din aspiratul intestinal.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul de SII se face pe baza criteriilor Roma IV.

Afecţiunile organice ale tubului digestiv, care se manifestă clinic, în special în fazele incipiente de boală, ca şi SII sunt: boala Crohn, colita microscopică, cancerul colorectal, boala celiacă şi intoleranţa alimentară.

Boala Crohn este mai frecventă la tineri, se manifestă iniţial prin dureri abdominale relaţionate cu defecaţia, fără simptome de alarmă şi examen clinic normal. Diagnosticul diferenţial cu SII constă în evidenţierea sindromului inflamator în scaun (calprotectina) şi sânge, colonoscopie cu ileoscopie şi biopsie.

Colita microscopică este mai frecventă la femeile vârstnice, sindromul inflamator este absent, doar biopsiile colonice etajate confirmă diagnosticul.

Cancerul colo-rectal este mai frecvent după 50 ani şi la pacienţii cu istoric familial. Tabloul clinic si paraclinic poate fi normal mult timp, mimând SII. Diagnosticul se efectuează prin colonoscopie cu biopsie.

Boala celiacă este o boală cu predispoziţie genetică ce poate debuta la orice vârstă. Durerea abdominală şi diareea sunt simptome frecvente, examenul clinic poate fi normal o lungă perioadă de timp, diagnosticul se pune pe teste serologice (Ac antitransglutaminază) şi biopsie duodenală (atrofie vilozitară). Prevalenţa bolii celiace în SII variază între 0,04-4,7%, iar 35% din pacienţii cu SII prezintă genotip HLADQ2 tipic pentru boala celiacă. Produsele din grâu pot declanşa apariţia simptomelor atât la cei cu boală celiacă, cât şi la cei cu SII cu menţiunea că în boala celiacă alergenul este glutenul, iar în SII există o intoleranţă la fructanii din grâu. Alimentaţia fără gluten ameliorează mult simptomatologia în SII chiar în absenţa criteriilor de boală celiacă (intoleranţă la gluten fără celiachie).

Intoleranţa alimentară este o reacţie adversă non-toxică, non-imun mediată declanşată de alimente. Intoleranţa la lactoză, fructoză, sorbitol sau malabsorbţia de acizi biliari produce simptome identice cu cele ale SII şi se exclude prin anamneză şi teste specifice. Pacienţii cu intoleranţă alimentară prezintă frecvent simptome extradigestive: cefalee, astm, urticarie.

Alte afecţiuni digestive şi extradigestive cu care se poate face diagnosticul diferenţial al SII sunt: colita ischemică, pseudoobstrucţia intestinală cronică primară şi secundară, diverticulita, litiaza biliară, tumorile abdominale, pancreatita cronică, gastrinomul, saturnismul, hipo/hipertiroidia, hiperparatiroidia, abuzul de laxative.

Evoluţie. Complicaţii

SII are o evoluţie cronică, recurentă, clasic descrisă pe toată durata vieţii. Studiile au demonstrat că, peste vârsta de 50-60 ani, frecvenţa tinde să scadă, durerea este mai blândă, dar calitatea vieţii este mai precară.

SII reprezintă o afecţiune fără complicaţii organice, dar care modifică mult calitatea vieţii pacienţilor ce se supun unor restricţii alimentare, uneori

drastice, devin dependenţi de medic şi de tratamente cronice. Calitatea vieţii pacienţilor cu SII este mai scăzută decât a pacienţilor cu afecţiuni cardiace cronice conform unor studii.

Tratament

Tratamentul SII este igieno-dietetic şi medicamentos. De asemenea, sunt validate modalităţile terapeutice psihiatrice (psihoterapia, terapia comportamentală, hipnoza) şi terapiile alternative (homeopatie, acupunctură etc.).

Tratamentul igieno-dietetic constă în modificarea stilului de viaţă, cu evitarea stresului, menţinerea unei greutăţi normale, 5 mese pe zi (3 mese principale şi 2 gustări), care să asigure aportul tuturor principiilor alimentare şi de fibre, hidratarea corectă şi, nu în ultimul rând, conştientizarea caracterului benign, dar recurent al afecţiunii.

Dietele trebuie să fie individualizate, echilibrate şi adaptate formei de intestin iritabil. Se recomandă eliminarea lactatelor în cazul dovedit al deficitului de lactază sau în cazul alergiei la proteinele laptelui de vacă. Eliminarea unui aliment cu conţinut crescut în glucide fermentabile sau a altor alimente care declanşează simptomele se va face pe o perioadă determinată de timp (2-4 săptămâni), după care se reintroduce treptat.

Dietele restrictive, de tip FODMAP, în care se elimină principalii agenţi cu rol în apariţia SII (alimentele Fermentabile, Oligozaharidele, Dizaharidele, Monozaharidele şi Poliolii), se recomandă pe o perioadă limitată, sub supravegherea strictă a unui dietetician pentru evitarea dezechilibrelor nutriţionale.

Tratamentul medicamentos este complex şi se administrează cronic recurent.

Înţelegerea fiziopatologiei SII face posibilă utilizarea mai multor agenţi terapeutici, care vizează diferite secvenţe din lanţul patogenic: tulburările de motilitate intestinală, hipersensibilitatea viscerală, interacţiunea creier intestin, suprapopularea bacteriană, inflamaţia intestinală.

Clasele principale de medicamente utilizate sunt: antispasticele (otilonium bromide, mebeverine, pepermint ulei), agoniştii opiacei periferici neselectivi (trimebutina, eluxadolina), antidepresivele triciclice (amitriptilina, citalopram, duloxetine), antagoniştii serotoninergici, prokineticele, simeticona, antibioticele nerezorbabile (rifaximina), probioticele şi simbioticele, laxativele şi antidiareicele.

Lecturi recomandate

1. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Current Gastroenterology Reports*. 2017; 19(4): 15. doi:10.1007/s11894-017-0554-0.

CANCERUL COLORECTAL

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Cadru nosologic

Definiţie: Cancerul colorectal defineşte tumorile maligne care au ca origine mucoasa colonului**.**

Cancerul colonic este cel identificat la mai mult de 15 cm de marginea anală la rectosigmoidoscopie, sau deasupra vertebrei 3 sacrate; *cancerul rectal* este cel situat sub acest nivel.

Epidemiologie

Cancerul colo-rectal (CCR) reprezintă a patra localizare a cancerului în lume şi a treia în Statele Unite ale Americii; este a doua cauză de mortalitate prin cancer în ţările dezvoltate. În România, incidenţa cancerului colo-rectal a crescut îngrijorător în ultima decadă, depăşind cu puţin localizarea gastrică, care era tipul de malignitate digestivă predominant în ţara noastră. Peste 90% din cazuri apare la vârste de peste 50 ani, vârsta medie a diagnosticului fiind 70 ani. Este mai frecvent la bărbaţi (în special localizarea rectală). Un fenomen important a fost sesizat în ultima decadă, mai mult în Statele Unite, anume apariţia mai frecventă a CCR sub vârsta de 50 de ani (2-8% din total), fără a se putea identifica un sindrom ereditar cunoscut.

Studiile epidemiologice largi efectuate în ultimele decade în lume au demonstrat că CCR poate fi considerat o boală indusă predominant de factorii de mediu, dar în care factorii genetici joacă un rol important, cel puţin într-un subset de bolnavi.

Factorii epidemiologici consideraţi a avea un rol în producerea CCR sunt:

a) *risc mare*: vârstă peste 50 de ani; locul naşterii într-o ţară cu stil de viaţă occidental; sindroame erditare (polipoză familială adenomatoasă, sindrom Lynch); boală inflamatorie intestinală cu istoric mai mare de 8-10 ani;

b) *risc moderat***:** dietă bogată roşie carne; istoric de polipi adenomatoşi sau CCR; iradiere pelvină;

c) *risc mic*: obezitatea, fumatul, alcoolul, colecistectomia şi diabetul zaharat.

S-au descris factori protectivi pentru CCR:

a) *protecţie moderată*: colonoscopie sau rectosigmoidoscopie; activitate fizică; utilizare de aspirină sau AINS;

b) *protecţie mică*: dietă bogată în fibre, legume şi fructe (se pare că nu orice consum de fibre este protectiv, cele provenind din cereale neavând acest

efect); tratamentul de substituţie hormonală postmenopauză; suplimente cu vitamina D, calciu, folaţi.

Prevenţia CCR se poate tenta prin diminuarea factorilor de risc modificabili (dietă, efort fizic, fumat etc.) şi *screening*-ul persoanelor asimptomatice de peste 50 de ani cu scopul identificării polipilor adenomatoşi (principal leziune precanceroasă) şi îndepărtarea acestora prin polipectomie. Există dovezi că această strategie micşorează incidenţa CCR, reprezentând cea mai bună protecţie pentru acest tip de cancer. Suplimentele de Ca pot fi indicate. În ce priveşte AINS, deşi scad riscul de CCR, nu sunt recomandate din cauza riscurilor de hemoragie digestivă şi de creştere a ratei de accidente cardiovasculare. Terapia de substituţie hormonală nu are un raport risc/beneficiu favorabil şi nu este recomandat.

Patogenie

Elemente generale de carcinogeneză în CCR

Cancerul recto-colic este *rezultatul interacţiunii dintre mediu şi genomul celulei epiteliale colonice*, interacţiune care se desfăşoară inevitabil pe tot parcursul vieţii, fiind un proces constant cumulativ. Celulele epiteliului colonic sunt dinamice, se află într-un proces neîntrerupt de proliferare. Acţiunea factorilor de mediu asupra genomului epiteliului colonic se desfăşoară în etape succesive. Nu orice mutaţie apărută va fi ”utilă” pentru carcinogeneză; o mare parte din mutaţii sunt letale, celulele nesupravieţuind. Orice mutaţie care îi dă celulei un avantaj asupra celorlalte se prezervează. Dacă se acumulează mai multe mutaţii ”utile”, la un moment dat apare un proces neînţeles pe deplin la nivelul nucleilor ce determină aşa-numita ”instabilitate genomică”, ceea ce înseamnă apariţia unor clone celulare care pot prezenta mutaţii genetice fără expunere la factori de mediu şi care dau naştere la celule capabile de invazie şi metastazare. Procesul de carcinogeneză colonică se desfăşoară pe mai mulţi ani, riscul crescând cu timpul de expunere, mai exact cu vârsta, fiind recunoscut faptul că la populaţia generală, fără riscuri suplimentare pentru boală, cancerul recto-colic este o ameninţare în continuă creştere după 50 ani.

Carcinogeneza colonică, proces recunoscut a fi secvenţial, se datorează mutaţiilor la mai mulţi loci situaţi pe gene, care reglează creşterea (proliferarea sau moartea celulară). Se recunosc mutaţii ce apar la o categorie de gene numite ”caretaker”, a căror defecţiune va determina instabilitatea genetică şi la nivelul altora numite ”gatekeeper”, a căror mutaţie va determina apariţia fenotipului neoplazic. Mutaţiile se acumulează succesiv, clinic determinând apariţia adenomului apoi, odată cu completarea secvenţelor alterărilor genetice, apariţia adenocarcinomului.

Modelul de studiu al carcinogenezei colonice la oameni a fost oferit de natură prin existenţa sindroamelor *polipozelor familiale* şi a celor de *cancer colonic ereditar non-polipozic (HNPCC) Lynch.* A fost identificată gena responsabilă de apariţia polipilor adenomatoşi de mici dimensiuni la vârste tinere

în polipozele familiale – gena APC – considerată ”gatekeeper” pentru adenom. Existenţa defectului acestei gene nu înseamnă însă şi creşterea în dimensiuni a acestora; pentru aceasta, alte mutaţii sunt necesare la nivelul genelor K-ras, frecvent la nivelul codonilor 13,61. Cu aceste defecte, un polip creşte la dimensiuni mari, chiar de 6 cm, fără să se transforme malign. Defecte ale genei p-53 – considerate “gatekeeper” pentru cancerul recto-colic – facilitează apariţia transformării maligne. Gena p-53 este larg răspândită în natură, ea având ca rol primordial împiedicarea multiplicării celulelor cu defecte ale ADN-ului, fie reparând defectul, fie iniţiind apoptoza. Defecte ale p-53 sunt identificate în multe tumori maligne. S-a demonstrat existenţa unor niveluri mari ale proteinei p-53 în polipii de mari dimensiuni cu displazie severă, anunţând transformarea malignă. În polipozele familiale, instabilitatea genomică se caracterizează prin instabilitate cromozomială, care determină pierderea heterozigoţiei şi aneuploidie.

În *sindroamele Lynch,* instabilitatea genomică se datorează instabilităţii microsateliţilor, care de obicei evoluează cu diploidie. Acelaşi tip de defect s-a găsit şi la unele cancere de colon sporadice. Deşi multe cancere de colon din sindromul Lynch sunt slab diferenţiate, s-a demonstrat că au un prognostic mai bun decât cele bine diferenţiate datorate pierderii heterozigoţiei asociate cu gena p-53. Multe din cancerele Dukes B prost diferenţiate, apărute la vârste tinere, la nivelul colonului proximal şi având mari dimensiuni au prognostic mai bun decât se crede la prima vedere, fiind asociate cu instabilitatea microsateliţilor, diploidie şi o agresivitate mai redusă.

Progresele majore făcute în înţelegerea carcinogenezei recto-colice, identificarea genelor responsabile, descrierea secvenţialităţii modificărilor care duc la cancer ce se desfăşoară în timp suficient de lung pentru a lua măsuri de oprire a procesului malign au adus o undă de optimism. Au fost propuse măsuri agresive de *screening*, prevenţie primară şi secundară.

Anomaliile genetice implicate în geneza CCR sunt de două tipuri: *ereditare* (sub 10% din totalitatea cazurilor de CCR) şi *dobândite* (marea majoritate a cazurilor, când apare cancerul sporadic).

A. Sunt descrise două tipuri de ***cancere colonice ereditare*****:**

1) CCR apărut în cadrul *sindroamelor de polipoză adenomatoasă familială* (polipoză adenomatoasă familială cu variantele Turcot, Gardner şi forma atenuată);

Sindromul de polipoză familială adenomatoasă (Adenomatosis coli) este o afecţiune ereditară cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin prezenţa la nivelul tractului digestiv, în special la nivelul colonului, a peste 100 de polipi adenomatoşi. Numărul de 100 a fost stabilit convenţional, plecând de la studiile lui Bussey care au analizat cel mai mare număr de familii (peste 300) afectate de această boală şi care au identificat la membrii bolnavi un număr cuprins între 104 şi peste 5.000 polipi. În cazul polipilor sporadici, acest

număr nu este niciodată atins. De fapt, se crede că şi cei care prezintă un număr cuprins între 30 şi 100 polipi ar suferi de polipoză familială, formă atenuată. Penetranţa afecţiunii este de 80-100%. Incidenţa afecţiunii este de 1/7.000-1/24.000 de naşteri. O treime din cei diagnosticaţi nu au istoric familial; pentru o parte din această proporţie, se pare că o mutaţie spontană este răspunzătoare, iar restul ar avea de fapt un istoric familial ignorat, datorită unui debut tardiv, forme fruste, penetranţă incompletă sau doar datorită unei anamneze deficitare.

Gena răspunzătoare *pentru polipoza adenomatoasă familială* (gena *APC*) este situată pe cromozomul 5, având localizare 5q21; gena APC este o genă clasică cu rol în supresia tumorală prin intermediul inhibiţiei *beta-cateninei*. O mutaţie la nivelul APC determină o expresie exagerată a beta-cateninei, care are ca rezultat hiperproliferarea epiteliului şi apariţia polipilor adenomatoşi. Defecte ale APC sunt descrise şi în cazul celor cu polipi izolaţi. Pentru apariţia cancerului de colon, o succesiune de mutaţii genetice trebuie să se acumuleze, această mutaţie izolată nefiind răspunzătoare decât pentru polipi.

În *polipoza adenomatoasă familială,* modificarea de tip adenomatos a epiteliului apare în prima decadă de viaţă când pot fi identificaţi doar câţiva noduli la nivelul mucoasei colonice; polipii veritabili sunt recunoscuţi începând din adolescenţă, media de vârstă pentru diagnosticul acestora fiind de 24 ani în cadrul programelor de *screening*. Pentru formele simptomatice vârsta medie a diagnosticului este de 36 ani (cu limite între 4 şi 79 ani); pentru diagnosticul de cancer vârsta medie este de 39 ani. Incidenţa cancerului creşte cu vârsta; în jur de 55 ani, 100% dintre pacienţi au dezvoltat cancer de colon. Adenocarcinoamele de colon apărute în cadrul *polipozelor adenomatoase familiale* sunt frecvent multiple: sincrone în 41% şi metacrone în 7% din cazuri.

În *polipoza familială adenomatoasă clasică* se descriu unele *modificări extracolonice: polipi gastrici* (la nivelul fornixului unde îmbracă aspectul de polipi hiperplazici sau hamartoame şi la nivelul antrului gastric unde sunt adenomatoşi), *polipi adenomatoşi la nivelul duodenului*, în special periampular, care au risc mare de malignizare. O manifestare extradigestivă valoroasă pentru stabilirea diagnosticului înainte de apariţia leziunilor colonice o reprezintă *hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar*, uşor de recunoscut printr-un banal examen oftalmologic.

O formă particulară de *polipoză adenomatoasă familială*, care în prezent este considerată doar o variantă a celei clasice, este cea descrisă de Gardner şi care-i poartă numele. Particularitatea *sindromului Gardner* este reprezentată de varietatea manifestărilor extracolonice: chişti epidermoizi, fibroame, osteoame, anomalii dentare, anomalii diverse ale scheletului, polipi gastrici, duodenali, intestin subţire, hiperplazie limfoidă ileală, tumori desmoide şi tumori ale ficatului şi căilor biliare. Studii recente au demonstrat că pacienţii cu *polipoză adenomatoasă familială clasică* au frecvent stigmate sugestive pentru sindromul Gardner, susţinând ideea că cele două variante reprezintă aceeaşi entitate.

O altă variantă de *polipoză familială adenomatoasă,* care pare a avea o altă transmitere (autosomal recesivă) este *sindromul Turcot,* caracterizat prin asocierea *adenoamelor colonice cu tumori ale sistemului nervos central*, în particular *glioblastoame.*

Diagnosticul polipozelor adenomatoase familiale este foarte simplu, în prezenţa antecedentelor heredo-colaterale tipice, vârstei tinere şi identificării leziunilor adenomatoase multiple prin colonoscopie. Singura dificultate este legată de pregătirea colonului, care din cauza multitudinii polipilor poate fi deficitară. Chiar în condiţiile unei pregătiri necorespunzătoare, o privire la mucoasa colonică este suficientă pentru diagnostic. Pentru certitudine este necesară *demonstrarea naturii adenomatoase a polipilor* (se consideră că minim 20-30 ar trebui polipectomizaţi sau biopsiaţi).

Se admite că pacientul poate fi în momentul *colonoscopiei* în una din următoarele faze ale evoluţiei naturale a bolii:

1) *faza latentă,* care evoluează în 80% din cazuri până la vârsta de 5-10 ani, în care mucoasa colonului poate fi aparent normală, biopsia putând însă identifica leziuni precoce (adenoame unicriptale);

2) *faza de polipoză,* care se dezvoltă de regulă până la 20 de ani, caracterizată prin tabloul colonoscopic tipic;

3) *faza de cancer de colon.* În evoluţie, toţi pacienţii netrataţi (tratamentul adecvat este proctocolectomia) vor dezvolta *cancer*, care nu diferă de cel sporadic ca aspect endoscopic.

Sindromul polipozei adenomatoase atenuate

În urmă cu o decadă, Lynch et al. descriau o polipoză adenomatoasă familială cu *polipi plani,* ca pe o formă aparte. Recent s-a demonstrat că acest tip de polipoză este o *manifestare atenuată a aceluiaşi defect genetic* situat tot pe cromozomul 5, la nivelul genei APC. Caracteristicile specifice acestei forme atenuate sunt:

1) *număr mai mic de polipi* (sub 100, chiar sub 30);

2) *distribuţie proximală,* majoritatea polipilor fiind situaţi la nivelul colonului drept, rectul putând fi cruţat;

3) *polipii sunt plaţi* (creştere orizontală*);*

4) *dezvoltarea cancerului la vârste medii* (semnificativ mai înaintate decât însindromul clasic).

Diagnosticul este mai dificil, fiind uşurat doar de testele genetice. Pentru aceste forme *screening-ul colonoscopic* se începe la 20 ani, iar în caz de mucoasă normală, se repetă examinarea la 2-3ani, până la 40 ani, după care se efectuează anual. *Decizia terapeutică* trebuie să fie modulată în funcţie de caz; dacă numărul de polipi este mic şi se pot *rezeca endoscopic,* se poate evita colectomia totală; se poate adopta o soluţie de compromis, cum este *colectomia subtotală*.

Studiul polipozelor familiale a oferit posibilitatea cunoaşterii destul de exacte a procesului de carcinogeneză colonică (este cel mai bine cunoscut

mecanism de carcinogeneză). Modelul considerat pentru acest proces este de alterări genetice multiple, secvenţiale, desfăşurate în trepte; oncogenele (K-RAS, c-MYC), care normal controlează diviziunea celulară şi diferenţierea suferă mutaţii datorate carcinogenilor externi, care se traduc la nivelul colonului, prin modificări de la mucoasa normală, la adenom, cancer in situ, culminând cu cancerul invaziv (**Fig. 1**). În peste 85% din cazuri, mutaţia iniţială apare la nivelul genei APC (adenomatous polyposis coli) situată pe cromozomul 5, urmând apoi mutaţii la nivelul sistemului K-RAS, DCC şi p53 (tumor suppressor gene) într-o ordine variabilă.

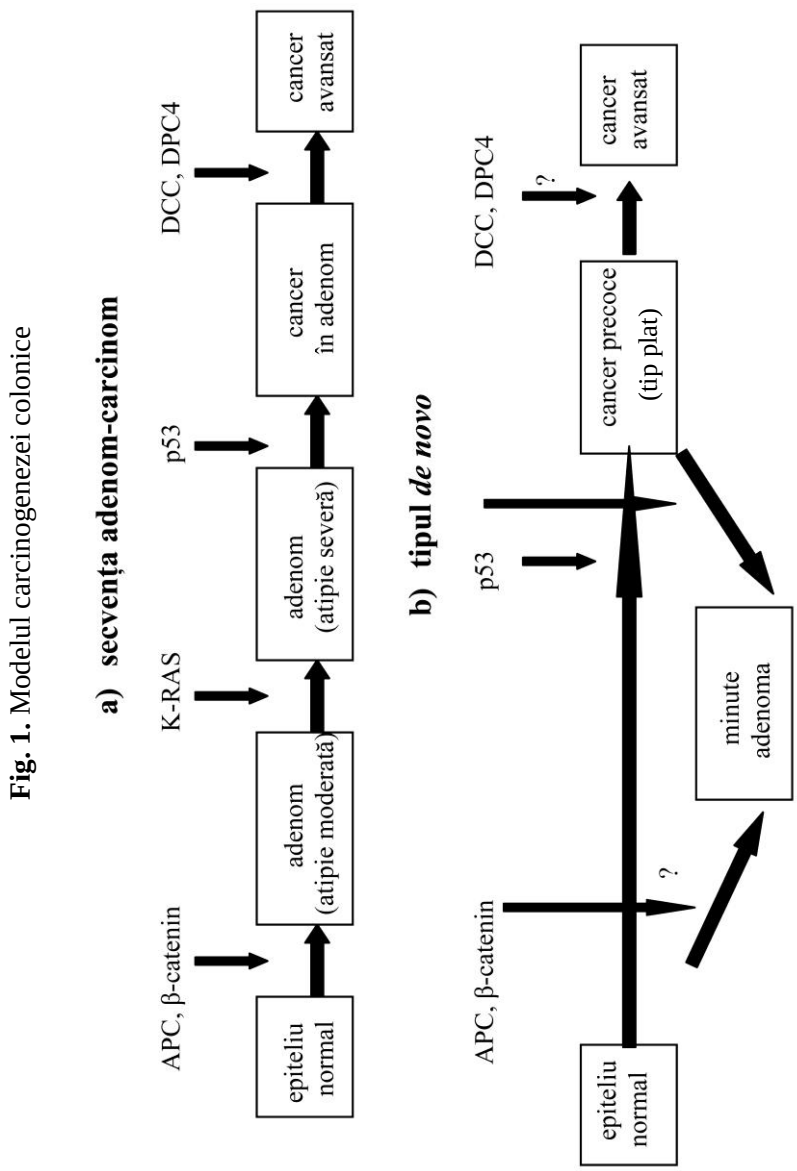
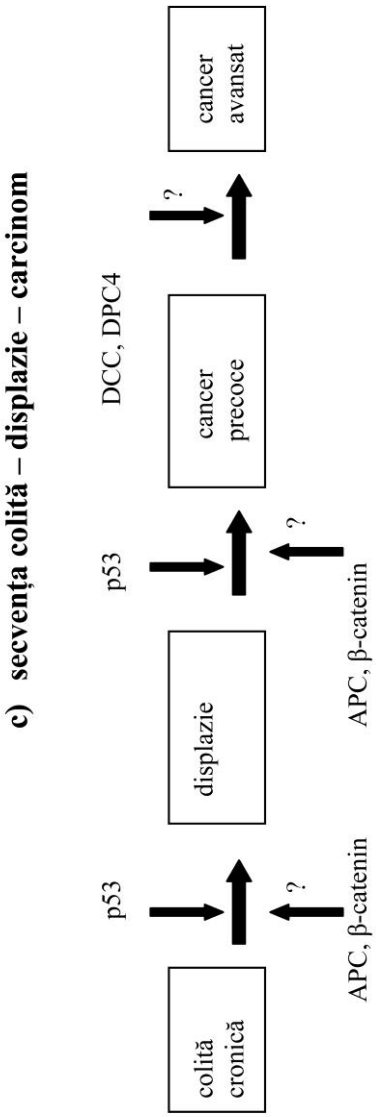


Fig. 1. Modelul carcinogenezei colonice



2) *CCR ereditar nonpolipozic (hereditary nonpolyposis colorectal cancer-HNPCC), sau sindromul Lynch*, reprezintă cea mai frecventă formă de CCR familial; mutaţiile sunt la nivelul genelor de reparare (mismatch repair gene) hMLH1, hMSH2 (în peste 90% din cazuri aceste două gene), hMSH6, hMSH2, PMS1, PMS2.

Cealaltă cale de alterări genetice este a sistemului ”mismatch repair gene” care este implicat în identificarea şi repararea ADN cu mutaţii, greşeli în acest sistem putând duce la anomalii la nivelul oncogenelor şi a genelor de supresie tumorală, care duc la apariţia CCR. Tumorile apărute prin această cale prezintă mutaţii la *nivelul factorului de creştere tumorală beta-2* (TNF-beta2) şi

exprimă un fenotip numit *instabilitate microsatelită.* Majoritatea (peste 90%) dintre CCR apărute în cadrul HNPCC şi 15% din cele sporadice au acest fenotip. Din punct de vedere practic, trebuie reţinut că în cazul acestui mecanism, tumorile au infiltrat limfocitic periferic, sunt localizate predominant la nivelul colonului drept, sunt frecvent nediferenţiate, cu celule în *inel cu pecete*, dar au un prognostic relativ bun, indiferent de stadiu, deoarece sunt tumori diploide şi nu se asociază cu fenotip polipozic. În cazul acestui tip de cancer, secvenţa polip-cancer este foarte rapidă, lăsând impresia că CCR a apărut pe mucoasă normală.

Sindromul HNPCC are două variante:

- *Lynch I* - caracterizat prin apariţia CCR la vârstă tânără, în jurul celei de 40 de ani, frecvent la nivelul colonului drept;

- *Lynch II* - caracterizat prin tumori colonice dar şi endometriale, ale sistemului nervos central, pulmon şi alte tipuri de cancere digestive.

Sindromul HNPCC are transmitere *autosomal dominantă,* cu penetranţă de 85%.

Deşi există teste genetice specifice pentru identificarea instabilităţii microsateliţilor (IMS), acestea sunt foarte scumpe şi, în practica clinică, recunoaşterea sindromul HNPCC se efectuează predominant pe baza istoricului clinic, folosind criterii standardizate şi abia apoi se foloseşte eventual testarea defectului genetic. Există două tipuri de criterii (**Tabel I**):

1) *Bethesda* care identifică cu probabilitate *HNPPC* şi în cazul *identificării unei tumori* se recomandă efectuarea studiului IMS; dacă sunt prezente se trece la testarea genetică a membrilor familiei, în cadrul sfatului genetic;
2) *Amsterdam* care indică cu mare probabilitate HNPCC impunând direct testarea genetică.

B. *CCR sporadic* reprezintă imensa majoritate a cazurilor de CCR. Dezvoltarea sa se face după modelul propus de Volgenstein, prin *acumularea de anomalii genetice succesive,* sub influenţa factorilor de mediu, epiteliul normal trecând prin stadiul de *polip adenomatos,* devine *CCR precoce* şi apoi *invadant* (**Fig. 2**). Ambele căi de alterări genetice sunt posibile în cazul cancerului sporadic.

O categorie specială de CCR non-ereditar, sporadic, o reprezintă CCR dezvoltat *în cadrul bolilor inflamatorii intestinale idiopatice* (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn); în cadrul dezvoltării acestui tip de cancer nu se identifică mutaţii RAS sau APC, ci mutaţii precoce ale p-53 şi instabilitatea microsateliţilor. Această particularitate a alterărilor genetice se traduce la nivelul epiteliului prin absenţa polipilor şi prezenţa unei plăci de displazii mucoase care se transformă rapid în cancer.

Tabel I. Criterii clinice de identificare a HNPCC

A. Criteriile Amsterdam modificate - indică necesitatea testării genetice a membrilor familiei 1. CCR sau cancer asociat cu sindromul Lynch la cel puţin trei membri ai familiei, unul din membri rudă de gradul I cu celelalte două 2. CCR în cel puţin două generaţii 3. CCR diagnosticat măcar la o persoană înainte de 50 de ani CCR poate fi înlocuit cu cancer de endometru, ovar, stomac, pancreas, tract urinar, intestin subţire 4. Tumorile trebuie sa fie confirmate histologic
B. Criterii Bethesda (revizuite) - indică necesitatea testării tumorii pentru IMS 1. Indivizi cu CCR diagnosticat înainte de 50 de ani 2. Indivizi cu 2 cancere asociate cu HNPCC, incluzând şi CCR meta sau sincron cu unul extradigestiv 3. Indivizi diagnosticaţi cu CCR cu o rudă cu CCR sau cancer extra-colonic asociat HNPCC, cu condiţia ca un cancer să fie diagnosticat înainte de 50 de ani. 4. Indivizi diagnosticaţi cu CCR cu una sau mai multe rude grd 1 sau 2 cu CCR sau cancer extracolonic asociat HNPCC, indiferent de vârstă. 5. Indivizi diagnosticaţi înainte de 60 de ani cu CCR cu histologie în ”inel cu pecete” sau infiltrare limfocitică sau creştere medulară.

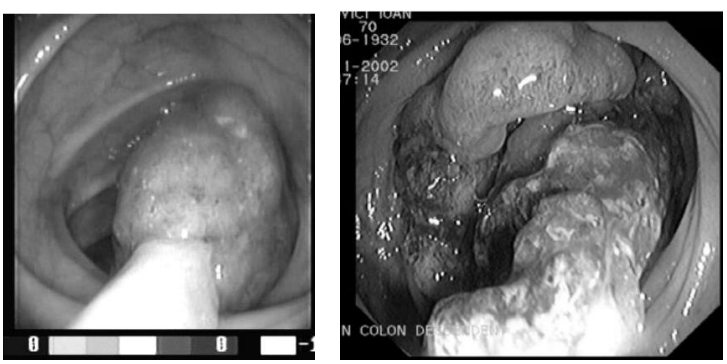


Fig. 2. Secvenţa polip – CCR: aspecte endoscopice
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Marea majoritate a CCR se dezvoltă prin secvenţa:

epiteliu normal -> polip adenomatos -> CCR

Progresele majore făcute în înţelegerea carcinogenezei recto-colice, identificarea genelor responsabile, descrierea secvenţialităţii modificărilor care duc la cancer, care se desfăşoară în timp suficient de lung (în medie, 10 ani) pentru a lua măsuri de oprire a procesului malign au adus o undă de măsuri de optimism. Au fost propuse măsuri agresive de *screening*, măsuri de prevenţie primară şi prevenţie secundară.

Secvenţa polip – CCR este în prezent principala ţintă a programelor de *screening*. Rezecţia endoscopică a polipilor – *polipectomia* – opreşte evoluţia, prevenind astfel CCR.

Morfopatologie

Aspect macroscopic. Se descriu trei tipuri: *forme ulcero-vegetante* (masă exofitică, sesilă, friabilă, ulcerată), *forme infiltrative* (tumori rare, dure, infiltrative care produc retracţia şi stenoza peretelui) şi *forme ulcerate.*

Localizare. Marea majoritate a CCR este localizată la nivelul colonului stâng, în special regiunea *rectosigmoidiană* (75% din cazuri); în ultimii ani se pare că tumorile colonului drept au crescut ca incidenţă. La nivelul *rectului, sigmoidului, cecului* şi *colonului ascendent* (unde lumenul digestiv este mai larg şi tumora are spaţiu de creştere), tumorile sunt *vegetante, polipode* şi *ulcerate,* pe când la nivelul *colonului descendent* (lumenul cel mai mic din tot colonul) CCR îmbracă un caracter anular, *infiltrativ* producând aspectul radiologic de "cotor de măr".

Histologic, marea majoritate a CCR sunt *adenocarcinoame tubulare, tubulo-papilare* sau *acinoase,* bine, moderat, sau slab diferenţiate. Mai rare sunt cele „în inel cu pecete" (colon drept), *adenoscuamoase, neuro-endocrine,* sau *limfoamele, sarcoamele* şi *carcinoidul.*

Evoluţia anatomică a unui cancer colonic. Cancerul colonic este definit la nivelul peretelui colonic drept *existenţa celulelor neoplazice sub musculara mucoasei*; după depăşirea acestei limite şi semnarea caracterului de malignitate, extensia locală se face spre submucoasă, seroasă (pentru colon şi rectul cu peritoneu) sau grăsimea perirectală. În procesul de extensie pot fi invadate organele vecine: peritoneul (porţiunile libere: cec, sigmoid, transvers), ureter, duoden (colon drept), ureter, vezică urinară, uter (sigmoid), vagin, vezică urinară (rect). Ganglionii limfatici în care CCR metastazează sunt: pericolici, paracolonici, cei localizaţi la originea vaselor mezenterice; în momentul diagnosticului, 30-40% din CCR prezintă invazie ganglionară.

Ficatul este principalul releu în care metastazează CCR; pulmonul poate fi prima ţintă în cancerele rectale. La momentul diagnosticului, 10-20% din CCR au dat metastaze hepatice.

Tablou clinic

Tabloul clinic depinde de *localizarea tumorii* şi de *stadiul afecţiunii*.

CCR este o afecţiune cu dezvoltare lentă, care produce simptome tardiv şi chiar şi atunci nespecifice. Având în vedere cunoaşterea evoluţiei de la *mucoasă normală la polip* şi apoi la *cancer*, care se desfăşoară pe cel puţin 10 ani (secvenţă valabilă în marea majoritate a cazurilor, restul dezvoltându-se pe mucoasă normală) a apărut ideea necesităţii *diagnosticului precoce,* a stadiilor premaligne, de polip, sau măcar a cancerului precoce. Aceste stadii sunt de regulă asimptomatice şi pot fi recunoscute doar prin adoptarea unor campanii active de *screening.*

Trebuie considerate ca probleme de diagnostic următoarele posibilităţi:

I. *CCR asimptomatic* – descoperit prin *screening* sau întâmplător. Categoriile populaţionale care ar trebui supuse unor programe de *screening* sunt cei cu risc mediu (peste 50 de ani) şi cei cu risc crescut (antecedente personale de polip sau CCR, polipoze familiale, Lynch I sau II, cancer familial). Algoritmul de *screening* şi supraveghere care permite identificarea leziunilor premaligne, sau a cancerului incipient este discutat în cele ce urmează (**Tabel II**).

Metodele de *screening* disponibile cuprind: testul hemoragiilor oculte (FOBT, test imunohistochimic) sau identificarea AND-ului modificat tumoral în scaun, rectosigmoidoscopia, colonoscopia, clisma baritată cu dublu contrast, teste genetice, colonoscopia virtuală. FOBT detectează numai 25-27% din CCR, în 90% din cazuri dă rezultate fals + pentru CCR, necesită testare repetată şi asociază o complianţă redusă, nu identifică pacienţii cu polipi adenomatoşi care nu sângeră; varianta rehidratată are sensibilitate mai mare, dar specificitate mai mică şi duce la teste inutile. Rectosigmoidoscopia flexibilă investighează primii 25-30 cm din colon şi nu descoperă 40-50% din adenoame, 30% din CCR; are avantajul că nu necesită sedare şi este mai ieftină. Clisma baritată nu identifică 50% din adenoame şi nici 5-10% din CCR şi nu se recomandă practice pentru *screening*. Colonoscopia este cea mai bună metodă de *screening*, deoarece vizualizează în peste 90% din cazuri întreaga mucoasă a colonului, permite biopsierea, polipectomia şi marcarea leziunilor; este *standardul de aur* în diagnosticul polipilor şi baza pentru stratificarea riscului în vederea *screening*-ului ulterior. Are dezavantajul unor complicaţii severe, dar rare, şi a unui cost mare. O colonoscopie normală reprezintă protecţie pentru o perioadă lungă de timp, 10 ani fiind un interval sigur pentru repetarea acesteia, la cei cu risc obişnuit.

Identificarea categoriilor populaţionale care trebuie supuse *screening*-ului, sunt cei cu risc crescut pentru cancer de colon:

1. *Populaţia cu risc mediu* pentru CCR, de aproximativ 3,5%: vârsta peste 45-50 ani; modalitatea de *screening* este fie o colonoscopie totală la 10 ani, fie FOBT anual şi rectosigmoidoscopie la 5 ani.

2. *Populaţia cu risc crescut*: un caz de CCR la o rudă de grad I diagnosticat la orice vârstă (risc x2), sau înainte de 45 ani (risc x4), CCR la două rude grad I (risc x4), adenoame diagnosticate înainte de 60 de ani şi/sau mai mari de 1 cm, la o rudă de grad I (risc x2), rectocolită ulcero-hemoragică cu evoluţie mai lungă de 15 ani.

3. *Populaţia cu risc foarte crescut*: antecedente *de polipoză familială adenomatoasă* (risc de peste 50% de a dezvolta CCR la vârsta copilăriei când trebuie început *screening*-ul) sau *HNPCC* (iniţierea *screening*-ului de la 25 ani).

Un model de algoritm pentru *screening*-ul CCR poate fi dedus din **Tabel II**.

Tabel II. *Screening* CCR

	Categorie de risc	Recomandări	Vârsta iniţierii	Interval
1. Risc general	↑ Populaţie > 50 ani ce nu intră la 2,3	Teste fecale pentru hemoragii oculte (FOBT) + Rectosigmoidoscopie Colonoscopie	50 ani	FOBT anual Rectosigmoidoscopie la 5 ani Colonoscopie la 10 ani
2. Risc moderat	Un polip adenomatos > 1 cm	Colonoscopie	La diagnosticul polipului	Colonoscopie la 3 ani / Normală → Protocol 1
	Polip > 1cm sau polipi multipli	Colonoscopie	La diagnosticul polipilor	Colonoscopie la 3 ani / Normală Repetată la 5 ani
	Antecedente personale de cancer recto-colic (CRC) rezecat	Colonoscopie	La 1 an de la rezecţie	Normală colonoscopie peste 3 ani / Normală → colonoscopie la 5 ani
	AHC de polip adenomatos sau CRC la o rudă de gradul I la vârste < 60 ani sau la două indiferent de vârstă	Colonoscopie	40 ani sau cu 10 ani mai devreme ca ruda	Colonoscopie la 5 ani
	CRC la alte rude	Ca la protocolul 1	40 ani	Ca la protocoll 1
3. Risc mare	Antecedente sau diagnostic de polipoză familială	Colonoscopie, sfat testare genetică	pubertate	Test genetic + sau diagnostic de polipoză → colectomie colonoscopie – la 1-2 ani
	AHC de cancer recto-colic nonpolipos ereditar (HNPCC)	Colonoscopie, test genetic	21 ani	Test genetic +/neefectuat colonoscopie la 2 ani până la 40, apoi anual
	Boli inflamatorii	Colonoscopie +biopsie	La 8 ani de la debutul proctitei La 12-15 ani atunci când există numai afectare stângă	Colonoscopie la 1-2 ani

II. *CCR simptomatic*

Tumorile localizate la nivelul *colonului drept* prezintă următoarele simptome:

- Semne de *obstrucţie intestinală joasă*: greţuri, vărsături, constipaţie, distensie abdominală.
- Tabloul clinic *în absenţa obstrucţiei* este mai nespecific, neputând fi corelat cu intestinul gros. Pacientul prezintă *anemie* (severă), *scădere ponderală*, rar *scaune moi*, uneori *melenă*.

Examenul fizic obiectivează anemia şi poate identifica în fosa iliacă dreaptă o *formaţiune*, de dimensiuni considerabile.

Tumorile localizate la nivelul *colonului stâng* prezintă următoarea simptomatologie:

- *Prezentare clinică cu obstrucţie.* Circa o treime din cazuri prezintă un tablou sugestiv pentru urgenţă chirurgicală indicând un *abces pericolic, peritonită generalizată* sau, mai frecvent, *ocluzie colonică*. Merită specificat că cea mai frecventă cauză de ocluzie colonică este reprezentată de cancerul de colon.

- *Prezentare clinică fără obstrucţie*. Alterarea tranzitului de *tipul constipaţiei, diareei* sau *alternanţei constipaţiei cu debacluri diareice* şi *rectoragia* sunt obişnuite pentru această prezentare. *Scăderea în greutate* completează tabloul clinic, iar rar se poate palpa o *formaţiune în fosa iliacă stângă*.

Tumorile localizate la nivelul *rectului* se manifestă prin *rectoragie, alternanţă de diaree cu constipaţie, scaun modificat "în creion", tenesme rectale* sau *urinare, senzaţie de evacuare incompletă*. Tumorile localizate până în 10 cm de marginea anală pot fi palpate la tuşeul rectal.

Indiferent de localizare, pacientul poate prezenta simptome datorate *inflamaţiei peritumorale* (febră, alterarea stării generale), *semne de impregnaţie neoplazică* (scădere ponderală, paloare, anorexie).

Trebuie reţinut că, de obicei, tabloul clinic este nespecific şi nu se întrunesc decât foarte rar şi numai în *stadii tardive,* toate criteriile pentru un diagnostic pozitiv bazat doar pe tabloul clinic. Clinicianul trebuie să interpreteze corect orice simptom care ar putea fi semn de alarmă pentru CCR şi să solicite o colonoscopie. Cel mai fidel simptom pentru CCR rămâne *rectoragia*; CCR cu simptom iniţial rectoragia este diagnosticat de către medicii informaţi în stadii curabile.

O altă categorie de pacienţi care pot „scăpa" momentul propice pentru diagnosticul de CCR curabil sunt cei care prezintă tabloul tipic de sindrom de intestin iritabil; *vârsta peste 50 de ani, sindromul anemic, o tulburare de tranzit recentă, scăderea în greutate* obligă la diagnosticul diferenţial cu o leziune organică. Este o strategie clinică greşită ca un medic să aştepte apariţia acestor semne şi simptome pentru a suspiciona un CCR. Evaluarea antecedentelor heredo-colaterale şi personale, a factorilor de risc cunoscuţi trebuie să orienteze mai mult decât simpromele.

Examen paraclinic

Hemograma identifică de regulă *anemie feriprivă; sângerările oculte în scaun* sunt în general *pozitive* (pot fi semnalul care au dictat investigaţiile); *VSH accelerat*.

A. *Investigaţii efectuate pentru identificarea tumorii*

Rectosigmoidoscopia cu biopsie poate diagnostica tumorile localizate în segmentul investigat (primii 25-30 de cm de la marginea anală), dar trebuie urmată de investigarea întregului colon prin colonoscopie, sau clismă baritată, cu scopul de a exclude leziunile sincrone, tip adenomatos, sau chiar cancer (prezente în 2-4% din cazuri).

Clisma baritată **(Fig. 3, 4)** cu dublu contrast este metoda istorică de investigaţie a colonului. Ea necesită pregătire specială cu dietă hidrică, clisme evacuatorii, prokinetice şi lavaj cu substanţe neresorbabile (regim de pregătire specific fiecărui serviciu); nu necesită sedare şi implică o iradiere de circa 3Rad. Sensibilitatea tehnicii depinde de răbdarea şi pregătirea radiologului. Ea are performanţe slabe la nivelul sigmoidului şi rectului, motiv pentru care trebuie completată de rectosigmoidoscopie. Se consideră că examinarea radiologică a colonului cu dublu contrast reuşeşte să diagnosticheze circa 67-70% din cancerele de colon, iar colonoscopia 91%. Într-un studiu retrospectiv care a considerat 31 de cancere nediagnosticate la clisma baritată cu dublu contrast, s-a dovedit că circa jumătate au fost identificate la a doua citire a filmelor (eroare de percepţie), o treime nu au fost recunoscute nici retrospectiv datorită unor defecte tehnice, 10% nu s-au putut identifica deloc nici după diagnosticul colonoscopic, iar 6% au fost văzute, dar prost interpretate. Alte date au indicat că, dacă se foloseşte clisma baritată pentru supraveghere după polipectomie, jumătate din cei ce au dezvoltat un cancer au avut un examen radiologic normal cu 3 ani înainte. La sensibilitatea diagnostică destul de joasă se adaugă dificultăţile de efectuare la vârstnici (incontinenţă şi imposibilitatea opacifierii colonului), imposiblitatea de a preleva biopsii şi, nu în ultimul rând, necesitatea îndepărtării substanţei de contrast înaintea continuării investigaţiilor. Chiar în cazul identificării unei leziuni, aceasta trebuie confirmată prin *biopsie*. Pe de altă parte, o clismă baritată normală la un bolnav asimptomatic creează dileme care necesită de cele mai multe ori *colonoscopie* pentru rezolvare. Examenul radiologic este însă foarte util pentru investigarea *colonului supraiacent* unei *stenoze*, porţiune neabordabilă cu colonoscopul.

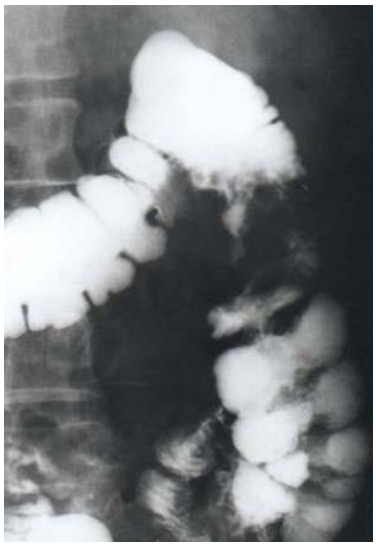


Fig. 3. Clismă baritată: aspect sugestiv pentru CCR localizat la nivelul colonului stâng
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Fig. 4. Clismă baritată: aspect sugestiv pentru CCR localizat la nivelul colonului drept
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Colonoscopia (**Fig. 5-7**) cu utilizarea unui instrument de 160-180 cm este *standardul* pentru examinarea colonului. În mâini experimentate, aceasta realizează examinarea întregii mucoase a colonului, în 90-95% din cazuri. Necesită pregătirea prealabilă a colonului cu substanţe neresorbabile (noi utilizăm Fortrans, 4 plicuri administrate în două prize de câte 2 plicuri, amestecate cu 2 l apă, între orele 17-18 în ziua dinaintea procedurii şi orele 5-6 în ziua procedurii), sedare şi analgezie; este uşor acceptată de bolnav în condiţii de sedare, dar dificil de dus până la capăt fără acest ajutor. Are o rată mică de 0,3-0,5 % a accidentelor majore care necesită chirurgie (perforaţie, hemoragie). Are o sensibilitate mare, rata de neidentificare a leziunilor este direct proporţională cu dimensiunile acestora; un endoscopist experimentat pierde circa 15% din leziunile sub 10 mm, dar nici una mai mare de 10 mm. Cu alte cuvinte, nu rămâne neidentificat nici un cancer.

Fig. 5. Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR vegetant
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

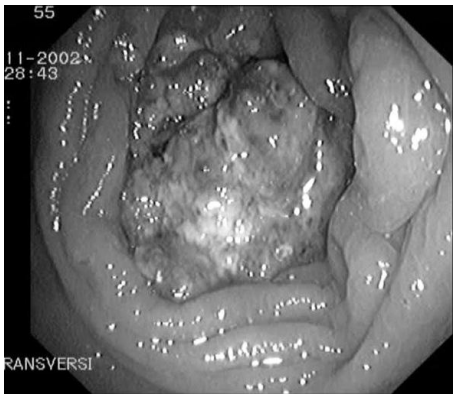


Fig. 6. Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR vegetant care determină obstrucţie completă
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Fig. 7. Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR stenozant
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Un alt avantaj major este posibilitatea de a preleva *biopsii* (deci de a furniza diagnostic anatomopatologic) şi de a *îndepărta leziunile polipoide pediculate sau sesile prin polipectomie* sau distrugându-le prin *„hot biopsy", coagulare cu laser* sau *argon*. Trebuie specificat că leziunile maligne diagnosticate de colonoscopie tind să fie mai frecvent în stadii precoce, decât cele identificate de clisma baritată.

B. ***Investigaţii efectuate pentru stabilirea extinderii***

Ecografia abdominală, tomografia computerizată sau *rezonanţa magnetică (obligatoriu în cancerele rectale*) completează diagnosticul, identificând posibilele metastaze.

Ecoendoscopia este utilă pentru zona rectală, deoarece permite stabilirea profunzimii tumorii şi stabileşte rezecabilitatea şi necesitatea radioterapiei.

Radiografia pulmonară sau CT torace sunt indicate pentru evidenţierea eventualelor metastaze (posibile mai ales în cazul cancerului rectal).

Markeri sugestivi pentru recidivă. La bolnavii informaţi care ar accepta o laparotomie exploratorie oricând postoperator, se recomandă evaluarea preoperatorie a *antigenului carcinoembrionar*; dacă *preoperator este crescut* şi înregistrează o *scădere postoperator*, acest marker poate fi folosit pentru *supravegherea apariţiei metastazelor*. La orice creştere se recomandă *laparotomie*. Dacă bolnavul nu acceptă această posibilitate nu se recomandă evaluarea markerului.

În vederea *stabilirii rezecabilităţii tumorii şi a regimului de tratament* care trebuie adoptat, este esenţial *diagnosticul extensiei tumorii*. Inventarul complet al leziunilor poate fi efectuat doar cu ocazia *laparoscopiei* şi se impune analiza a cel puţin 8 grupe ganglionare. Se folosesc în practică două tipuri de stadializări: Dukes modificată (**Tabel III**) şi TNM (**Tabel IV**); familiarizarea cu acestea este necesară pentru alegerea uniformă a tratamentului în funcţie de stadiu.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe elementele de *screening* al CCR, pe tabloul clinic şi investigaţiile paraclinice.

Concomitent se impune aprecierea gradului de invazie şi stadializarea TNM.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferenţial al CCR se face în funcţie de simptomul principal:

- dacă *rectoragia* este principalul simptom diagnosticul diferenţial se face cu: boală hemoroidală, fisuri anale, diverticuloză, angiodisplazii, polipi, boli inflamatorii colonice sau enterocolite acute, endometrioză;
- dacă *sindromul subocluziv* predomină, diagnosticul diferenţial se face cu: diverticulita, volvulusul, aderenţe postoperatorii, boala Crohn, tuberculoza colonică, pseudoobstrucţia intestinală;
- dacă tulburarea *de tranzit* este predominantă, diagnosticul diferenţial se face cu: colonul iritabil, boala Crohn, rectocolită;
- dacă sindromul de impregnare neoplazică este dominant, diagnosticul diferenţial se face cu: alte tumori maligne digestive;
- dacă se evidenţiază *masă palpabilă* – diverticulită, plastron apendicular, tuberculoză, fecalom, volvulus, tumori benigne, textilom.

Colonoscopia cu prelevare de biopsii elucidează rapid şi fără echivoc diagnosticul.

Tabel III. Clasificarea Dukes a CCR

Stadiul	Caracterele CCR
A	Tumora invadează mucoasa şi submucoasa
B1	Tumora invadează musculara proprie
B2	Tumora penetrează complet musculara proprie, invadând seroasa până la grăsimea pericolică
C1	Orice grad de invazie tumorală asociată cu prezenţa a mai puţin de 4 metastaze ganglionare regionale
C2	Orice grad de invazie tumorală asociată cu prezenţa a mai mult de 4 metastaze ganglionare regionale
D	Prezenţa metastazelor la distanţă (ficat, pulmon)

Tabel IV. Stadializarea TNM a CCR

Tumora primitivă (T)	Adenopatii regionale (N)	Metastaze la distanţă (M)	Stadiu TNM	Echivalent Dukes
Tx : T nu poate fi evaluată	Nx: N nu pot fi evaluaţi	Mx: M nu pot fi evaluate	I: T1-2 NoMo	A
To: nu există T primitivă evidentă	No: fără metastaze ganglionare	Mo-fără M	II: T3-4, No, Mo	B
Tis: carcinom in situ, intraepitelial, fără invazia laminei propria			III: T1-4, N1-2, Mo	C
T1:T invadează submucoasa	N1: prezenţa meta-stazelor ganglionare în 1-3 ganglioni limfatici	M1-prezenţa M la distanţă	IV: T1-4, N1-2, M1	D
T2: T invadează musculara proprie	N2: prezenţa meta-stazelor ganglionare în patru sau mai mulţi ganglioni limfatici			
T3: T invadează până la subseroasă sau ţesutul gras pericolic, perirectal				
T4:T invadează direct organe sau structuri vecine sau peritoneul visceral				

Prognostic

Prognosticul CCR depinde de stadiul în care a fost diagnosticat. Jumătate din toate cazurile diagnosticate supravieţuiesc la 5 ani.

Prognosticul este direct determinat de profunzimea invaziei tumorale şi de existenţa metastazelor la distanţă. Supravieţuirea la 5 ani nu este influenţată

direct de mărimea, sau masa tumorii, ci de profunzimea ei. Nu rareori o tumoră stadiul Dukes B este mai mare decât una Dukes C. Supraviețuirea la 5 ani pentru toate cancerele recto-colice este de 40%, deşi la momentul diagnosticului 67% par a fi rezecabile. Din cei 40% care par a nu avea metastaze ganglionare sau la distanţă, 15% fac totuşi recidive, decedând în primii 5 ani. Prezenţa celulelor tumorale în artera mezenterică, mutaţiile K-RAS prezente deseori în plasma pacienţilor sunt factori de rău prognostic independenţi. Supraviețuirea la 5 ani este de 81-84% pentru Dukes A, 62-65% pentru Dukes B, 36-40% pentru Dukes C şi 0-3% pentru Dukes D. Din păcate, majoritatea cancerelor se află în stadiul B şi C la momentul diagnosticului; metodele de *screening* diagnostichează o proporţie mai mare de tumori în stadiul A.

Tratament

Tratamentul este modulat în funcţie de stadiul CCR şi de statusul general al pacientului. Cu excepţia cazurilor în care pacientul este prea fragil (când se oferă tratament paleativ) intervenţia chirurgicală este regula.

Tratamentul cu viză curativă. În stadiile I şi II, intervenţia chirurgicală este singurul tratament recomandat. Intervenţia chirurgicală curativă trebuie să rezece tumora şi cel puţin 5 cm proximal şi distal de aceasta; de asemenea, se disecă ganglionii limfatici loco-regionali:

- pentru leziunile localizate la nivelul cecului, colonului ascendent, unghiului hepatic se practică *hemicolectomie dreaptă* cu disecţia ganglionilor mezenterici;

- pentru localizările de la nivelul unghiului splenic, colon descendent se practică *hemicolectomie stângă*;

- pentru localizările sigmoidiene se practică pe cât posibil *rezecţie anterioară joasă* cu disecţie atât a ganglionilor mezenterici, cât şi hipogastrici;

- pentru cancerul rectal există o tendinţă de a se practica pe cât posibil *rezecţie anterioară joasă cu disecţia ganglionilor hipogastrici şi mezenterici cu prezervarea rectului*, practicându-se colostomia doar ca ultimă posibilitate.

Mortalitatea legată de actul operator variază funcţie de chirurg şi bolnav, situându-se între 5-17%.

În stadiul III (Dukes C) se recomandă *atât intervenţia chirurgicală* cât şi un *tratament adjuvant chimioterapic.*

Deşi 70% din pacienţi par a beneficia de chirurgie curativă, peste 1/3 fac recurenţe care le determină decesul. Încercările de a efectua un tratament chimioterapic adjuvant au fost fără succes, până în 1989 când Laurie şi colab. au raportat efectele încurajatoare ale unui regim care asociază *Levamisolul* 50 mg la 8 ore pentru 3 zile asociat cu *flurouracil* 450 mg/m2/zi/7 zile, urmat apoi de *levamisol* 50 mg la două saptămâni şi *fluorouracil* repetat 450 mg/m^2/săptămână. Acest regim a scăzut recurenţele cu 31%, date care au fost susţinute de studii ulterioare.

În ultimii ani, acest prim regim a fost înlocuit de unul care asociază acid folinic (*leucovorin*) şi *5-fluorouracil* (5FU):

- FUFOL

Acid folinic 200 mg/m^2/zi în bolus i.v. în 10 minute (sau acid I folinic 100 mg/m^2/zi) + 5FU 375 mg/m^2/zi, în perfuzie, în 250ml ser glucozat 5%, în 30 minute, din ziua 1 în ziua 5; se repetă la 28 zile, timp de 6 luni.

- FUFOL în doze diminuate

Acid folinic 20 mg/m^2/zi (acid I-folinic 10 mg/m^2/zi) în bolus i.v. în 10 minute + *5FU* 425 mg/m^2 în bolus în 3 minute în ser fiziologic din ziua 1 în ziua 5; se repetă lunar timp de 6 luni.

La această schemă clasică, în ultimii ani s-a adăugat fie oxiplatin (FOLFOX), fie irinotecan (FOLFIRI) utilizate de primă linie când există metastaze.

Dezvoltarea biologiei moleculare a tumorilor şi clasificarea CCR pe baza ADN-ului tumoral a permis utilizarea terapiilor ţintite de tipul anticorpilor antifactorului de creştere epidermic (EGFR), *cetuximab*, în CCR metastatic, cu rezultate însă modeste. Adăugarea unui alt agent biologic bevacizumab ar creşte beneficii.

Radioterapia nu are nici un efect asupra cancerelor de colon şi nu este indicată. Este însă indicată preoperator (uneori postoperator) la pacienţii cu cancer rectal în stadiile II şi III.

În cancerul colonic cu metastaze, stadiul IV, s-au încercat, fără efecte deosebite, diferite combinaţii de chimioterapice, care, deşi au reuşit să micşoreze leziunile secundare, nu au influenţat prognosticul. Singurul tratament care se pune în discuţie cu oarecare rezultate este tot tratamentul chirurgical. Chirurgia curativă a metastazelor trebuie tentată de câte ori acestea sunt unice, sau grupate într-un singur lob hepatic sau plmonar.

Încercări s-au făcut şi cu *imunoterapie* (BCG), dar de asemenea fără efecte notabile.

Supravegherea post-operatorie

După o operaţie considerată curativă, două probleme trebuie evaluate:

- comportamentul tranşei chirurgicale – pentru identificarea apariţiei leziunilor recurente, mai frecvente în cazul tumorilor rectale;

- comportamentul restului colonului aflat la un risc mai mare decât media, pentru un alt cancer de colon.

Se recomandă ca, după intervenţia chirurgicală, la un interval de 3-6 luni să se efectueze o primă colonoscopie de control, urmată de o a doua, la 1 an, apoi anual 2-3 ani. Trebuie avută în vedere posibilitatea recurenţelor submucoase, care nu modifică major aspectul mucoasei. *Ecografia* sau *CT abdominală* trebuie repetată la 3-6 luni pentru identificarea metastazelor la distanţă apoi anual 3 ani.

În ceea ce priveşte a doua problemă, un pacient operat pentru cancer de colon este un bolnav cu risc crescut pentru cancer de colon toată viaţa şi trebuie să fie inclus într-un *program de supraveghere*. De obicei, pacienţii cu cancer de colon operat în antecedente sunt supuşi de medici la un program exagerat de *screening*. După primii doi ani în care se recomandă colonoscopii mai frecvente pentru identificarea unei posibile recurenţe la nivelul anastomozei, se consideră că o colonoscopie cu rezecţia endoscopică a oricărei leziuni la fiecare 3 ani este suficientă.

Lecturi recomandate

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, Villain P. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 3: 164-185.

BOALA HEMOROIDALĂ

Carmen ANTON, Mihaela DIMACHE

Cadru nosologic

Termenul de boală hemoroidală provine din limba greacă şi înseamnă sângerare, iar principalii „vinovaţi" de apariţia hemoroizilor sunt constipaţia, alimentaţia incorectă, sedentarismul, ortostatismul prelungit şi factorii genetici. Despre hemoroizi se cunoştea încă din Egiptul Antic şi în Babilon, iar menţiunile despre această boală se găsesc în operele lui Hippocrate, Galen, Avicenna, cunoscându-se, de asemenea, că Napoleon Bonaparte a pierdut lupta de la Waterloo datorită agravării acestei boli. Interpretate eronat, uneori, ca formaţiuni tumorale, hemoroizii reprezintă ectazia venelor din regiunea anorectală ca urmare a creşterii presiunii intraabdominale şi a returului venos deficitar.

Epidemiologie

Hemoroizii reprezintă una dintre cele mai comune, dar neglijate boli benigne anorectale, iar omul este predispus la dezvoltarea acestora deoarece acţiunea forţei gravitaţionale face dificilă întoarcerea venoasă, determinând stază. Actualmente, incidenţa hemoroizilor este în medie 118‰, adică peste 10% din populaţia adultă (rasa albă preponderent) şi 8 din 10 persoane sunt simptomatice. Hemoroizii reprezintă o cauză frecventă de consult gastroenterologic, ponderea acestora în cadrul afecţiunilor coloproctologice fiind de 40%. Majoritatea pacienţilor care prezintă hemoroizi sunt bărbaţi în vârstă de 30-50 de ani, dar această afecţiune este prezentă şi la femei, în special în perioada sarcinii. De asemenea, se estimează că în medie 15% din bolnavii cu hemoroizi necesită intervenţie chirurgicală.

Etiopatogeneză

Mecanismul fiziopatologic care stă la baza bolii hemoroidale este disfuncţia congenitală a vaselor sangvine din segmentul terminal al rectului care determină reducerea întoarcerii venoase în vena cavă inferioară. Aceasta se dilată în anumite condiţii, cum ar fi: stilul de viaţă sedentar, efortul fizic, constipaţia, abuzul de alcool şi de mâncăruri picante, procesele inflamatorii sau tumorale pelvine, sarcina, obezitatea, factorii congenitali. Ca urmare, vasele stratului submucos din segmentul terminal al rectului prezintă stază venoasă prelungită, dilataţie cu formarea eroziunilor şi fisurilor anale, consecinţa fiind apariţia hemoragiei.

Factori de risc

Suprasolicitarea fizică creşte presiunea intravenoasă ca urmare a stagnării sângelui, ducând treptat la pierderea elasticităţii venelor.

Stilul de viaţă sedentar reprezintă alt factor de risc al insuficienţei venoase, în timp ce activitatea fizică moderată stimulează circulaţia sangvină şi previne stagnarea sângelui venos.

Constipaţia cronică este considerată când pacientul prezintă mai puţin de trei scaune pe săptămână, fiind determinată de tulburări ale motilităţii intestinale.

Procesele inflamatorii şi tumorale pelvine specifice femeilor (fibromioame uterine), sau afecţiunile prostatei, precum şi ciroza hepatică, hipertensiunea portală, tumorile maligne ale rectului favorizează dezvoltarea hemoroizilor.

Fisurile, ulcerele şi fistulele anale sunt factori de risc pentru apariţia hemoroizilor deoarece determină spasmul sfincterului anal cu traumatizarea peretelui venos din regiunea respectivă.

Abuzul de alcool şi mâncaruri picante provoacă vasodilataţie la nivelul întregului tub digestiv, inclusiv a vaselor rectale. Mâncărurile condimentate stimulează digestia, însă în acelaşi timp duc la iritaţia mucoasei colonice.

Diareea severă determină inflamaţia regiunii anorectale, iar dilatarea mecanică a sfincterului anal şi a rectului favorizează apariţia hemoroizilor, agravând evoluţia afecţiunii preexistente.

Sarcina și travaliul. Sarcina determină o presiune constantă la nivelul pelvisului și venei cave inferioare, ducând la dilatarea venelor din vecinătate. De asemenea, travaliul reprezentat de efortul naşterii stimulează formarea hemoroizilor.

Clasificarea hemoroizilor

Hemoroizii se împart în mai multe tipuri, în funcţie de localizare, mecanismul de apariţie, evoluţie şi de stadiul bolii.

După localizare, hemoroizii se împart în hemoroizi externi care se formează prin dilatarea plexului venos rectal inferior şi hemoroizi interni care se formează din plexul venos rectal superior. Mai rar întâlniţi sunt hemoroizii interstiţiali, când nodulii hemoroidali sunt localizaţi sub linia albă Hilton.

După mecanismul de apariţie hemoroizii se împart în: congenitali şi dobândiți. Ultima variantă, la rândul său, se subdivide în hemoroizi primari apăruți ca o boală distinctă şi hemoroizi secundari, reprezentând complicaţia unei alte afecţiuni: ciroză hepatică, adenom de prostată sau tumori uterine.

După evoluţie, boala hemoroidală prezintă două stadii de manifestare: cronică şi acută. Forma cronică, fără tratamentul adecvat, va progresa lent către forma acută, care se manifestă prin dureri vii ce se intensifică la poziţia şezândă, la mers sau la defecaţie. Hemoroizii cronici sunt caracterizaţi de o evoluţie oscilantă când bolnavul prezintă prurit, senzaţie de corp străin anal şi rectoragie la defecaţie, simptome care alternează cu o perioadă de remisiune, în care pacientul este asimptomatic.

După stadiul bolii:

- Stadiul 1, rectoragie fără prolaps hemoroidal; diagnosticul este rectoscopic;
- Stadiul 2, hemoroizii prolabează în timpul defecaţiei, cu reducere spontană;
- Stadiul 3, hemoroizii prolabaţi nu se mai reduc spontan, ci doar manual;
- Stadiul 4, prolapsul hemoroidal este permanent şi nereductibil.

Tablou clinic

Pacienţii diagnosticaţi cu hemoroizi prezintă senzaţie de corp străin anal, disconfort în timpul mersului, iar simptomele alarmante sunt rectoragia şi prolabarea din canalul anal. O trăsătură distinctivă a rectoragiei hemoroidale este apariţia acesteia odată cu defecaţia. Hemoragiile hemoroidale intense duc la anemie, de aceea se impune diagnosticul diferenţial cu tumorile colonice maligne. Senzaţia de arsură şi prurit în zona anală, durerea la defecaţie, mers şi stat pe scaun sunt simptome caracteristice de fază acută care apar prin stimularea receptorilor senzitivi perianali. În cazul trombozei, hemoroizii devin congestivi, duri şi la inspecţie au culoare albastră-purpurie, atingând în diametru 2 cm, iar palparea acestora provoacă durere acută. Hemoroizii acuți sau tromboza hemoroidală se dezvoltă ca o complicaţie a procesului cronic şi se manifestă prin dureri violente, edem şi eritem în regiunea anală, simptome frecvent asociate cu defecaţie dificilă și cu febră.

Boala hemoroidală acută

Forma acută a bolii reprezintă de regulă trombozarea hemoroizilor şi se manifestă prin dureri intense în regiunea anală şi perineu, prin mărirea şi indurarea acestora, senzaţie pronunţată de corp străin, febră. Se disting trei stadii de manifestare a bolii hemoroidale acute.

1. *Tromboza fără proces inflamator,* în care hemoroizii externi au dimensiune redusă şi consistenţă elastică, fiind moderat dureroşi cu discret eritem perianal.

2. *Tromboza complicată cu edem pronunţat* extins perianal şi eritem inflamator intens care determină durere acută în zona anală, în special la mers sau în poziţia şezut. Palparea acestei zone şi tuşeul rectal sunt dureroase.

3. *Tromboza complicată de edemul ţesutului subcutanat* în care întreaga circumferinţă a anusului este acoperită de o ”tumoră inflamatorie”. Palparea hemoroizilor este foarte dureroasă, iar tuşeul rectal devine imposibil. La examenul obiectiv se constată aspectul albastru-purpuriu al hemoroizilor interni prolabând prin orificiul anal. Stadiul trei evolutiv reprezintă o urgenţă care necesită intervenţie medicală imediată.

Explorări diagnostice

Pacientul simptomatic care se prezintă la medicul gastroenterolog va efectua un examen proctologic. Hemoroizii externi sunt depistaţi uşor la inspecţie, iar cei interni se observă cu ajutorul tuşeului rectal şi anuscopiei. Simptome similare cu cele ale hemoroizilor sunt inclusiv în cazul polipilor şi tumorilor intestinale, de aceea stabilirea diagnosticului final la pacienţii cu hemoroizi se face după investigaţii detaliate.

Tuşeul rectal este metoda principală de diagnostic a bolilor proctologice şi se face în toate cazurile de afecţiuni rectale, indiferent de natura bolii. Această metodă oferă o imagine imediată şi precisă asupra rectului.

Anuscopia reprezintă investigaţia canalului anal şi a rectului inferior cu ajutorul anuscopului pe o lungime de până la 10-12 cm de marginea anală.

Rectosigmoidoscopia flexibilă este cea mai indicată şi veridică metodă de explorare a rectului pentru evidenţierea hemoroizilor cu sursa hemoragiei şi a colonului sigmoid inferior. Cu ajutorul rectosigmoidoscopului se poate investiga mucoasa intestinului gros pe o distanţă de 30-35 cm de marginea anală.

Colonoscopia totală este investigaţia imagistică ideală utilizată în evaluarea mucoasei intestinului gros pentru *screening*-ul cancerului colorectal, precum şi în scop terapeutic pentru obţinerea hemostazei. Se realizează cu un tub flexibil prevăzut cu fibre optice şi o cameră de filmat care transmite imaginea pe monitor.

Clisma baritată* (*irigoscopia) reprezintă investigaţia radiologică a intestinului gros, fiind utilă pentru diagnostic atunci când colonoscopia totală nu s-a efectuat.

Testul hemocult (Adler) este cel mai utilizat pentru evidenţierea prezenţei sângelui în materiile fecale sau a eventualelor hemoragii din segmentele superioare ale tractului gastrointestinal şi declanşează o reacţie de culoare.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv trebuie suspicionat la orice bolnav cu proctalgie, sângerare, senzaţie de corp străin anal, prurit cu secreţie locală şi este confirmat de tuşeul rectal, rectosigmoidoscopie sau colonoscopie.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni care mimează tabloul clinic al bolii hemoroidale: *Condylomata acuminatum* (vegetaţiile genitale sau anale de cauză virală), prolapsul mucoasei rectale sau a întregului perete rectal, polipii rectali (adenomatoşi sau canceroşi), polipii anali, cancerul rectal sau de canal anal, abcesul perirectal, fistula sau fisura anală, varicele rectale (din ciroza hepatică), hemangiomul rectal cavernos, iritaţia mucoasei anale care poate să apară în cadrul constipaţiei sau diareei.

Evoluţie clinică

Forma cronică a hemoroizilor reprezintă varianta cea mai frecventă a evoluţiei clinice, constituind un proces recidivant. Boala începe cu senzaţie de disconfort local, prurit perianal, ulterior apărând rectoragia. Stadiul incipient de

hemoroizi cronici poate dura de la câteva luni până la câţiva ani şi prezintă faze lungi de acalmie în care pacientul este asimptomatic şi se adresează rar medicului. Treptat boala progresează şi apare proctalgia la defecaţie care se agravează cu nerespectarea regimului alimentar, hemoragia devine permanentă, iar intensitatea poate varia de la sângerări minime până la rectoragii masive ce duc la anemie severă.

Complicaţii. Prognostic

Complicaţiile care pot apare în cazul hemoroizilor sunt: tromboza hemoroidală, prolapsul hemoroidal, prolapsul mucoasei rectale, fisura anală, abcesul rectal. În stadiile avansate se pot dezvolta complicaţii severe, precum hemoragiile masive, paraproctita purulentă şi necroza hemoroidală cu riscul de septicemie, iar îndepărtarea ţesuturilor necrozate se face numai în condiţii de spitalizare.

Prognosticul bolii hemoroidale este bun pentru hemoroizii din stadiile I, II în care tratamentul conservator este eficient dacă se respectă dieta hidrică şi bogată în fibre, iar dacă este necesară terapia invazivă, rata recurenţei la cinci ani în cazul ligaturii elastice a hemoroizilor interni va fi de 15-20%.

Tratament

Profilaxia primară a hemoroizilor

Combaterea tulburărilor de tranzit

Una din măsurile principale în prevenirea hemoroizilor este tratamentul în timp util al constipaţiei şi al diareii prin asigurarea unui tranzit intestinal normal. În primul rând, este necesară corectarea dietei care trebuie să includă un aport lichidian suficient (2-3 litri/zi) şi alimente bogate în fibre: pâine neagră/integrală, legume şi fructe crude sau uscate, cereale (ovăz, hrişcă, orz). De asemenea, produsele lactate fermentate sunt indicate zilnic, în special cele îmbogăţite cu bifido- şi lactobacterii. Motilitatea intestinală creşte şi la consumul apelor minerale, fiind recomandate cele care conţin ioni de magneziu şi sulfat.

Evitarea alcoolului şi alimentelor picante

A doua indicaţie majoră este excluderea din alimentaţie a produselor picante, condimentate, prăjite, afumate, de asemenea a băuturilor alcoolice tari, întrucât acestea contribuie la dilatarea reţelei venoase anale şi la modificarea fluxului sanguin local.

Igiena corectă

Un rol deosebit de important în prevenirea acutizării bolii îl are igiena zonei anale cu evitarea forţării excesive şi a statului prelungit la toaletă deoarece ambii factori pot dezvolta crizele hemoroidale.

Prevenirea sedentarismului

Persoanele predispuse la hemoroizi trebuie să evite statul în şezut sau ortostatismul prelungit şi există profesii (institutori, operatori IT, şoferi) în care se practică reducerea la minimum a consecinţelor nocive ale programului de lucru prin exerciţii fizice, gimnastică, înot. Se vor evita, însă, exerciţiile de forţă tip fitness, ridicarea greutăţilor, ciclismul şi călăria.

Management şi tratament conservator

Alegerea strategiei terapeutice va fi individualizată la caz de medicul gastroenterolog, după intervievarea şi examinarea atentă a bolnavului, prin determinarea stadiului bolii şi a gradului de manifestare a simptomelor.

Tratamentul conservator al hemoroizilor vizează ameliorarea modificărilor inflamatorii, normalizarea circulaţiei sanguine în zona rectului şi reglarea tranzitului intestinal, incluzând tratament local şi general. Tratamentul local presupune ameliorarea sindromului dureros, trombozei şi hemoragiei. Astfel, durerea este calmată prin utilizarea cremelor antiinflamatoare şi analgezicelor locale (Hemorzon, Hemorsal, Proctolog), iar în cazul durerii severe se folosesc anestezice injectabile locale (Xilină 1%). Tromboza hemoroidală necesită aplicarea unguentelor şi supozitoarelor cu heparină, iar fenomenele inflamatorii sunt ameliorate prin terapie antiinflamatorie locală (microclisme, băi de şezut) şi generală (Detralex 6 cp/zi 4 zile, apoi 4 cp/zi). Pentru stoparea hemoragiei sunt utilizate supozitoare cu adrenalină, iar în cazul rectoragiilor masive se administrează hemostatice pe cale intravenoasă şi intramusculară.

De importanţă majoră este şi tratamentul prin dietă, scopul de bază al acestuia fiind normalizarea scaunului prin creşterea cantităţii de legume, fructe, tărâţe de grâu, precum şi reducerea fluxului sanguin în venele hemoroidale prin excluderea condimentelor şi alcoolului.

Management terapeutic minim invaziv

În ultimii ani devin tot mai răspândite tehnicile minim invazive pentru tratamentul hemoroizilor, utilizate în ambulatoriu, fără anestezie şi care nu necesită perioadă de recuperare.

Scleroterapia

Tratamentul poate fi efectuat în stadiile I-II de boală hemoroidală, fiind benefic pentru stoparea hemoragiei. Metoda constă în injectarea masei hemoroidale cu 2-3 ml de agent sclerozant (Sotradecol, Fibrovein) sub acţiunea căruia ţesutul inflamat se cicatrizează cu oprirea hemoragiei. Pentru ameliorarea durerii şi potenţarea efectului antiinflamator tratamentul este completat cu laser infraroşu.

Ligaturarea hemoroizilor cu inele de latex

Acest tratament este indicat în stadiile I-II de boală, fiind aplicat la orice vârstă şi efectuat în ambulatoriu, fără anestezie generală. Cu ajutorul unui dispozitiv special se aplică un inel elastic din latex la baza cordonului hemoroidal care întrerupe progresiv vascularizaţia, ducând la dispariţia sa. Comorbidităţile cardio-vasculare, diabetul zaharat nu reprezintă contraindicaţie

pentru această tehnică, iar bolnavii nu îşi pierd capacitatea de muncă, însă recurenţa este posibilă întrucât metoda nu este radicală.

Tehnicile de electrocauterizare şi fotocoagulare cu laser sunt folosite pentru stadiile incipiente ale hemorozilor interni.

Crioterapia este indicată în cazul hemoroizilor de gradul II-III, fiind cel mai des utilizată în ambulatoriu, nu necesită analgezice şi pacientul îşi va putea relua viaţa normală imediat după finalizarea intervenţiei.

Proceduri chirurgicale de rezecţie electivă

Hemoroidectomia deschisă Milligan-Morgan constă în rezecţia celor trei pachete hemoroidale şi ligatura cu fir resorbabil a vaselor hemoroidale, fiind indicată pacienţilor fără boli somatice şi cu hemoroizi în stadiile III-IV. Perioada de reabilitare este în medie 25 zile.

Hemoroidectomia închisă constă în suturarea anodermului după excizia pachetului hemoroidal şi are o perioadă recuperatorie de 15-20 zile.

Hemoroidopexia cu fibră (tehnica Longo) reprezintă mucosectomia circumferenţială cu dispozitiv circular hemoroidal şi constă în reintegrarea şi fixarea hemoroizilor interni în canalul anal, asociată cu dezarterializarea acestora. Această intervenţie este indicată pacienţilor de toate vârstele, fiind eficientă în stadiile III-IV de boală. Tehnica Longo este deosebită de alte metode de hemoroidectomie, având următoarele avantaje: durata scurtă a operaţiei, absenţa disconfortului şi durerii, perioada de reabilitare de cel mult 5 zile, efect estetic, frecvenţa redusă a complicaţiilor.

Lecturi recomandate

1. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(9): 1059-1064.

PANCREAS

PANCREATITA ACUTĂ

Cătălin SFARTI, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Pancreatita acută (PA) este definită ca inflamaţia acută a pancreasului caracterizată:

- *clinic*: tablou dureros abdominal acut asociat cu manifestări digestive şi sistemice;
- *biologic*: creşterea enzimelor pancreatice în sânge şi urină (3x normalul);
- *morfologic* printr-un spectru variabil de leziuni de la edem interstiţial la necroze extinse pancreatice şi peripancreatice.

Etiologie

Peste 80% din PA sunt cauzate de litiaza biliară şi consumul de alcool. Există o formulă mnemotehnică în engleză care poate ajuta în reţinerea cauzelor pancreatitei acute:

"I GET SMASHED": I = Idiopathic, G = Gallstones, E = Ethanol, T = Trauma, S = Steroids, M = Mumps, A = Autoimmune, Anatomic features (pancreas divisum – condiţie care afectează 7% din populaţie, din care doar 15% dezvoltă PA –, disfuncţie sfincter Oddi) S = Scorpion poison, H = Hypercalcemia, Hypertriglyceridemia (peste 1000 mg/dl), E = ERCP, D = Drugs.

Litiaza biliară este responsabilă de aproape jumătate (circa 45%) din cazurile de PA. Microlitiaza (pietre de circa 3 mm) şi "noroiul" biliar pot fi, de asemenea, cauze de PA. Mecanismul de apariţie a PA este reprezentat de obstrucţia sfincterului lui Oddi sau refluarea bilei în canalul pancreatic.

Alcoolu*l* este răspunzător de circa 35% din PA. Obişnuit apare după un consum mare de alcool. Circa 10% din alcoolici dezvoltă PA.

Pancreatita idiopatică, fără cauză identificabilă, este răspunzătoare de 10% din cazuri.

Fiziopatologie

Pancreasul, producător de enzime litice extrem de puternice, are mecanisme articulate de protecţie contra autodigestiei. Prima protecţie constă în faptul că secreţia este sub formă de proenzime inactive, a căror activare se realizează în afara pancreasului, în duoden sub influenţa enterokinazelor. De asemenea, există şi un inhibitor al tripsinei (SPINK1) care blochează parţial activitatea acesteia. În pancreatita acută, un element important este activarea

enzimelor în celulele acinare şi iniţierea autodigestiei în condiţiile deficitului sau insuficienţei mecanismelor protective. Modificările microcirculatorii, necroza, leziunile endoteliale conduc la activarea unor mecanisme inflamatorii (activarea sistemului complement, eliberarea de diverşi mediatori proinflamatorii) care pot determina un răspuns sistemic inflamator şi care pot duce eventual la insuficienţă multiorgan.

Tablou clinic

Durerea abdominală face parte în 95% din cazuri din tabloul clinic al PA. Aceasta apare tipic brusc (nefiind exclus debutul progresiv) în context sugestiv (consum de alcool, mese copioase) şi are localizare în epigastru, cu iradiere în bară sau/şi în spate. Intensitatea este mare, frecvent insuportabilă, persistă 24 de ore fără ameliorare şi se agravează după mese. *Greaţa şi vărsăturile* care nu ameliorează durerea sunt comune. *Febra şi frisoanele* pot fi prezente şi în absenţa infecţiei. *Icterul* poate fi prezent, mai ales în formele biliare. *Examenul fizic* poate evidenția *tahicardia, febra, sensibilitatea* în epigastru şi hipocondru drept, distensia abdominală, *apărarea localizată, zgomotele intestinale diminuate*. În formele severe se constată hipotensiune, tahipnee, masă palpabilă (pseudochişti) sau echimoze periombilicale (semnul Cullen) şi flanc (Grey-Turner), fenomene neurologice (*confuzie* sau chiar *comă)*.

În evaluarea clinică a unui pacient cu suspiciune de PA trebuie identificate semnele de gravitate care trebuie considerate în stabilirea prognosticului: vârsta > 55 ani, obezitatea, pleurezia, confuzia, coma, febra, tahicardia, hipotensiunea, apărarea musculară, icterul, semnul Grey-Turner/Cullen şi semnele de insuficienţă de organ.

Explorările paraclinice

Examenele de laborator

Testele specifice pentru pancreas: amilaza, lipaza, tripsina şi elastaza. Amilaza şi lipaza cresc atât prin creşterea producţiei, cât şi prin scăderea eliminării; creşterea lor în ser este rapidă, fiind detectată în prima oră de la debut. Amilazele scad rapid, rămânând totuşi crescute în ser 3-5 zile, iar lipazele mai lent, putând fi identificate crescute mai multe zile. Valoarea diagnostică a amilazelor crescute este mare, sensibilitatea fiind de 90% şi specificitatea de 70%; o creştere de trei ori mai mare ca valoarea normală a amilazelor ridică specificitatea la 100%. O creştere a lipazei mai mare decât a amilazei poate sugera o etiologie alcoolică. Un aspect important de reţinut este că valoarea enzimelor pancreatice nu este corelată cu prognosticul. Creşterea amilazelor este posibilă şi în alte condiţii: sarcină extrauterină, perforaţii intestinale, macroamilazemie, medicamente, ischemie mezenterică, afecţiuni ale glandelor parotide/ salivare, ulcer peptic, insuficienţă renală. Din această cauză, pentru a creşte specificitatea testării amilazelor pentru afecţiuni pancreatice, este recomandată dozarea amilazei P. Lipaza poate fi crescută şi în alte

patologii: gastrite, obstrucţii intestinale, perforaţii intestinale, boli hepatice, medicaţie (chimioterapie) şi ulcer peptic.

Markeri ai inflamaţiei: proteina C reactivă (PCR) care creşte la câteva zile şi are valoare prognostică, persistenţa valorilor crescute la peste o săptămână de la debut fiind nefavorabilă. Leucocitele pot creşte, dar nu reprezintă obligatoriu semnale de infecţie, ele putând fi considerate de asemenea factor de prognostic de severitate la valori de peste 16.000/mm^3.

Markeri de implicare biliară: TGP (alanine aminotransferaza), TGO (aspartate aminotransferaza), GGT (gamaglutamil transferaza), fosfataza alcalină, bilirubina totală şi directă. Dacă TGP este mai mare poate sugera o cauză biliară, iar creşterea TGO mai importantă decât TGP poate sugera etiologia alcoolică.

Alte explorări: hiper- sau hipoglicemia, LDH-ul (lactatdehidrogenaza), bicarbonatul seric, electroliţii (diselectrolitemii semnificative pot apărea în formele severe prin pierderea în spaţiul trei, iar hipocalcemia poate fi un marker de severitate) şi disfuncţia renală (creşterea ureei şi a creatininei serice) au valoare prognostică. Trigliceridele peste 1000 mg/dl sugerează această etiologie a PA.

Explorări imagistice

Examenul radiologic pe gol abdominal este de regulă normal în PA, dar este indicat pentru excluderea unor alte cauze ale durerii abdominale (ex. perforaţie). Uneori, poate evidenţia ileus (ansa santinelă) sau deformări ale conturului stomacului sau colonului de către pancreasul lărgit sau fuzeele peripancreatice, precum şi dispariţia umbrei psoasului. Litiaza biliară sau calcificările pancreatice (prezente în pancreatita cronică acutizată) pot fi de asemenea observate uneori.

Radiografia toracică poate evidenţia pleurezie stângă şi, mai rar, dreaptă sau bilaterală.

Ecografia abdominală este o examinare de rutină, disponibilă în orice spital, indicată în fiecare caz de durere abdominală. În condiţiile de PA, meteorismul abdominal prezent constant împiedică vizualizarea corectă a pancreasului şi a coledocului (identificarea litiazei) scăzând valoarea diagnostică. Este utilă însă pentru identificarea litiazei biliare veziculare, a dilatării căilor biliare, a calcificărilor pancreatice, ascitei sau a unui pancreas hipoecogen, eventual lărgit. Are valoare în urmărirea evoluţiei şi stabilirea prognosticului şi în puncţia eco-ghidată.

Ecoendoscopia are avantajul unei rezoluţii mai bune, evitând gazele ce împiedică vizualizarea corectă transabdominală. Rolul esenţial este în depistarea microlitiazei din căile biliare şi pentru depistarea unor eventuale leziuni peri-ampulare. Este utilă şi pentru puncţii eco-ghidate.

Tomografia computerizată (TC) este indicată în cazurile în care tabloul clinic este sever sau pacientul nu se ameliorează sau dacă există suspiciunea unei tumori pancreatice. TC cu substanţă de contrast are valoare în excluderea

altor diagnostice posibile, în evaluarea severității pancreatitei și în diagnosticul complicațiilor. TC poate evidenția necroza pancreatică, colecțiile lichidiene, pseudochiştii pancreatici, eventualii calculi veziculari sau coledocieni, dilatarea căilor biliare. În general, TC descrie lărgirea ariei pancreatice, ștergerea desenului lobulat, parenchim neomogen, infiltrarea și edemul grăsimii peripancreatice, hipoperfuzie sau absența perfuziei care atestă necroza, prezența gazului care atestă infecția cu anaerobi. De asemenea, este utilă pentru puncția ghidată pentru evaluarea leziunilor (demonstrarea infecției). Contraindicațiile TC constau în alergia la substanța de contrast și insuficiența renală semnificativă.

Rezonanța magnetică și Colangiopancreatografia RM cu gadolinium sunt utile în diagnosticul calculilor biliari, depistarea injuriei ductelor pancreatice, a pancreasului divisum, a pseudochiştilor sau a cancerului de pancreas. Nu permite puncția ghidată și este mai scumpă decât TC.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) trebuie indicată cu mare grijă, în principiu doar în cazurile în care are viză terapeutică (în cele de cauză biliară pentru sfincterotomie endoscopică și extragere de calculi sau pentru stentări pancreatice în caz de injurie a ductelor sau în disfuncții ale sfincterului Oddi). CPRE poate avea drept consecință agravarea PA şi trebuie indicată selectiv, doar în centre cu experiență.

Stabilirea severității PA este esențială în asigurarea unui management corect și utilizează mai multe scoruri prognostice care au ca scop identificarea PA severe cu predicție pentru necroză, mortalitate şi necesitatea tratamentului intensiv în secție de ATI.

Cel mai utilizate sunt criteriile Ranson care sunt evaluate la internare şi la 48 ore:

La internare	La 48 ore
Vârstă > 55ani GA > 16.000/mmc Glicemie > 200 mg/dl LDH > 350 UI/L TGO > 250 UI/L	Scăderea Ht cu >10% Creşterea BUN > 5 mg/dl Calciu < 8 mg/dl Deficit de baze > 4 mEq/L Sechestrare lichidiană > 6L PaO2 < 60 mmHg

Interpretarea criteriilor Ranson:

- prezența a 3 sau mai multe criterii = PA severă
- 3-4 criterii = mortalitate 15%
- 5-6 criterii = mortalitatea 40%
- >7-8 criterii = mortalitate 100%

Clasificarea acceptată recent în clasificarea severității PA este cea de la Atlanta, revizuită în 2013, care cuprinde 3 forme de PA:

- PA ușoară – absența insuficiențelor de organ sau a complicațiilor locale
- PA moderat severă – complicații locale și/sau insuficiențe de organ tranzitorii (<48h)
- PA severă – insuficiențe de organ persistente (>48h)

Un alt scor utilizat de radiologi este scorul Balthazar bazat pe aspectul TC, anume prezența sau nu a necrozei, extensia acesteia, prezența sau nu a fuzeelor peripancreatice. Scorul este criticabil din cauza variabilității interpretării între radiologi diferiți şi lipsei de corelație cu insuficiența multiorgan, cu complicațiile pancreatice şi extrapancreatice.

Un aspect important de evaluat la internare pentru identificarea formelor severe constă în evaluarea prezenței/absenței sindromului de răspuns inflamator sistemic. Depistarea a minim două criterii din patru (1. Frecvența respiratorie > 20/min, 2. GA < 4000/mm^3 sau > 12000/mm^3, 3. Frecvența cardiacă > 90/min, 4. Temperatura < 36° sau > 38°) permit afirmarea acestui diagnostic.

O altă dilemă în managementul pacienților cu PA este identificarea momentului când pacientul trebuie transferat/tratat în serviciul de terapie intensivă. Criteriile recomandate pentru transfer sunt clinice (imposibilitatea asigurării căilor aeriene libere, frecvență respiratorie > 35/min, paO_2 < 6.7 kPa, frecvența cardiacă < 40 sau > 150/min, TA sistolică < 80 mmHg, TA diastolică > 120 mmHg, TA medie < 60 mmHg, anurie, comă cu scor Glasgow < 8s), biologice (pH < 7,1 sau > 7,7, sodiu < 110 mmol/l sau > 170 mmol/l, potasiu < 2 sau > 7 mmol/l, calciu > 3,75 mmol/l, glucoza > 44,4 mmol/l) și confirmarea severității PA pe baza scorurilor prognostice.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de PA este stabilit pe criterii clinice (dureri abdominale tipice de PA), biochimice (creşterea amilazelor/lipazelor mai mult de 3 ori normalul) şi imagistice (ecografie sau TC). Existența a minim două din trei criterii este suficientă.

Diagnosticul diferențial se face cu toate cauzele de durere acută abdominală (ischemie sau infarct mezenteric, ulcer perforat, colică biliară, anevrism disecant de aortă, ocluzie intestinală, infarct miocardic inferior). Poate fi dificil diagnosticul diferențial cu PC acutizată şi cancerul de pancreas.

Complicații

Complicațiile PA sunt:

A. *locale*:

1. *pancreatice*: pseudochişti, ascită, fistule, colecții lichidiene, abcese, necroze sterile sau infectate;

2. *non-pancreatice*: ileus, obstrucţie biliară, insuficienţă evacuatorie gastrică, tromboză de venă splenică.

B. *sistemice*:

1. *cardiovasculare*: hipotensiune, tahicardie, şoc;
2. *pulmonare*: pleurezie, edem pulmonar, sindrom de detresă pulmonară acută;
3. *renale*: oligurie, insuficienţă renală acută;
4. *hematologice*: tromboze vasculare, coagulare intravasculară diseminată (CID);
5. *metabolice*: acidoză metabolică, hiperglicemie, hipocalcemie;
6. *infecţioase*: sepsis, bacteriemie, fungemie.

Prognosticul este influenţat de severitatea PA. Majoritatea (aproape 80%) PA sunt forme medii autolimitante cu evoluţie bună. PA severe, în ciuda tratamentului agresiv, se complică în proporţie de circa 50% cu insuficienţă multiorgan sau necroză pancreatică. Mortalitatea variază între 10-30% din totalitatea PA. Aproximativ trei sferturi dintre decese sunt asociate cu necroză pancreatică, mortalitatea precoce în primele 7 zile este datorată insuficienţei multiorgan, iar cea tardivă complicaţiilor infecţioase.

Tratament

Identificarea pacienţilor cu forme severe de PA cât mai repede în evoluţia bolii este esenţială pentru un prognostic cât mai favorabil, deoarece managementul este în funcţie de severitatea pancreatitei.

Scopul terapiei este suportiv, simptomatic şi de prevenţie a complicaţiilor. Orice pacient cu PA trebuie spitalizat, în ATI, dacă există suspiciune de severitate. Este recomandat ca pacienţii cu PA să fie consultaţi zilnic de acelaşi medic, iar parametrii biochimici şi ecografici evaluaţi la început, la 4-6 ore.

Vechile recomandări erau ca pacienţii să nu fie alimentaţi per os, cu aspiraţie nazo-gastrică/nazo-jejunală şi antiemetice pentru cei cu vărsături. Recent, se sugerează că este ideal ca pacientul să nu fie menţinut complet a jeun, deoarece repausul intestinal se asociază cu atrofia mucoasei intestinale şi risc crescut de infecţii şi există studii care au arătat că iniţierea unei alimentaţii uşoare devreme în evoluţia bolii, scade durata spitalizării, rata de complicaţii, morbidităţile şi mortalitatea. Nutriţia parenterală totală trebuie evitată la pacienţii cu PA moderată sau severă, recomandându-se nutriţie enterală pe tub nazo-gastric sau nazo-jejunal.

Schema simplificată a tratamentului esenţial în PA este prezentată în **Tabelul I**.

Tratamentul suportiv este o componentă critică în îngrijirea pacientului cu PA şi urmăreşte în primul rând: prevenirea hipoxemiei, prevenirea şocului şi asigurarea unui suport hidro-electrolitic adecvat. Principiul este administrarea agresivă i.v. de fluide pentru a combate hipovolemia determinată de pierderi în

al 3-lea spaţiu, vărsături, diaforeză şi creşterea permeabilităţii vasculare. Se administrează 1-3l/zi i.v. ser fiziologic şi Ringer (250-500 ml/h în primele 24 h), eventual şi albumină sau plasmă, dacă nu există comorbidităţi cardiace şi renale semnificative. Corectitudinea repleţiei de lichide trebuie monitorizată prin evaluarea semnelor vitale, a hematocritului (Ht) şi a diurezei. De reţinut, că pacienţii care au hemoconcentraţie la internare urmată la 24 h de creşterea Ht (datorată administrării insuficiente de fluide) dezvoltă necroză pancreatică.

Tabel I. Schema simplificată a tratamentului esenţial în PA

Ordine	**Management imediat**
A	Asigurarea căilor aeriene
B	Oxigenoterapie (menţinerea SaO_2=94-98%)
C	- Fluide intravenoase (preferabil Ringer) - 30 ml/Kg în caz de hipotensiune sau lactat > 4 mmol/l - 5-10 ml/kg/h în primele 24 cu următoarele ţinte • FC < 120/min • TA medie 65-85 mmHg • Diureză 0,5-1 ml/kg/h
D	Nimic pe gură iniţial; tub nazo-gastric în caz de ileus sau de vărsături severe
E	Antibiotice – rareori necesare

Nutriţia. Dieta orală poate fi reiniţiată în ziua a 3-a sau chiar mai repede, dacă simptomatologia se ameliorează (durerea a diminuat semnificativ şi nu mai necesită antalgice i.v., sensibilitatea abdominală a scăzut, cu dispariţia eventualelor semne de abdomen chirurgical, lipsa vărsăturilor, zgomote intestinale prezente, ameliorare globală a pacientului) şi apetitul a revenit. Dacă după 72 h nu există o ameliorare se preferă, în prezent, nutriţia enterală prin tub nazo-gastric sau nazo-jejunal care poate teoretic stimula secreţia pancreatică, dar este mai ieftină, menţine integritatea mucoasei, scade riscul de infecţii şi durata spitalizării. Dacă aceasta nu este posibilă sau nu este suportată, se poate administra nutriţie parenterală care are avantajul că nu stimulează secreţia pancreatică, scade mortalitatea, dar este costisitoare şi se poate complica cu tromboflebite, dezechilibre electrolitice, şi disfuncţii hepatice.

Tratamentul durerii este o prioritate a tratamentului; se administrează antispastice, procaina (2 g/zi i.v.) sau petidina (8 x 50 mg i.v. sau s.c.).

Prevenirea hipoxiei prin administrare de O_2 este recomandată.

Antibioticele nu se recomandă în PA forme uşoare şi medii, iar în cele severe nu trebuie utilizate profilactic, deoarece nu modifică mortalitatea şi cresc riscul de infecţii fungice sau bacteriene rezistente. Trebuie indicate selectiv când există febră şi leucocitoză persistente, necroză pancreatică atât sterilă (când cuprinde > 30% din pancreas) sau infectată, în bacteriemii, pseudochişti

infectați, abcese sau colecții peripancreatice infectate, angiocolită sau colecistită acută. Antibioticele cu bună penetrare pancreatică care se indică sunt: imipenem, meropenem, cefopime şi moxifloxacin. Pentru infecțiile biliare, se recomandă amoxicilină (vancomicină, în caz de alergie) ± gentamicină ± metronidazol.

Inhibitorii secreției pancreatice – atropina, glucagonul, calcitonina, somatostatina şi *inhibitorii proteazelor* – aprotinina, gabexate-mesilate – nu s-au dovedit a fi eficace.

Tratamentul endoscopic sau chirurgical este indicat în cazuri bine selecționate:

- Pancreatită acută recurentă de cauză biliară – colecistectomie (în timpul spitalizării pentru PA sau la 2-4 săptămâni);

- Pseudochisturile se urmăresc 4-6 săptămâni pentru maturare, decizia nefiind imediată; indicația de drenaj se face când durerea abdominală se agravează, suprainfecție, obstrucție biliară, insuficiență evacuatorie gastrică, fistulizare, ascită; drenajul se poate face percutan, ecoendoscopic sau chirurgical.

- CPRE este indicată în cazurile de PA severă biliară la un pacient stabil hemodinamic, colangită, (PA la gravidă – se recomandă sfincterotomia şi extragere de calculi).

- În cazul ascitei pancreatice după inițierea nutriției parenterale, octreotidului (benefic în această situaţie) şi eventual antibiotice, dacă nu apare nicio ameliorare se consideră stentarea endoscopică şi drenajul percutan sau chirugical.

- În caz de necroză pancreatică de peste 30% infectată se indică debridarea şi drenarea chirugicală.

Lecturi recomandate

1. Ghidul românesc : http://old.ms.ro/index.php?pag=181&pg=3.
2. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010; 10(5): 523-35. doi: 10.1159/000314602. Epub 2010 Oct 23.
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9): 1400-1415; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30.

PANCREATITA CRONICĂ

Cătălin SFARTI, Anca TRIFAN

Cadru nosologic

Pancreatita cronică este o afecțiune cronică ireversibilă a pancreasului datorată inflamației cronice şi fibrozei ce conduc progresiv la insuficiență a funcției exocrine şi endocrine. Este o patologie serioasă care poate avea un impact sever asupra calității vieții, putând determina și complicații pe termen lung, cu risc vital.

Epidemiologie

Prevalența și incidența pancreatitei cronice (PC) sunt dificil de cuantificat ca urmare a dificultăților şi lipsei de standardizare a diagnosticului acestei afecțiuni și a confuziei frecvente cu pancreatita acută. Incidența raportată variază în Europa între 4,4-11,9/100.000 locuitori pe an, iar, la o supraviețuire medie de 20 de ani, prevalența calculată în Europa este de 120/100.000 de locuitori. Prevalența bolii variază de la o regiune la alta a globului, fiind mai frecventă în ariile geografice în care principalii factori etiologici – alcoolul și malnutriția – sunt mai frecvenți.

În România, incidența raportată este îngrijorătoare, având valori mari, de 8,17/100.000 loc/an. Datele asupra prevalenței PC în România sunt incomplete, frecvența PC în populația spitalizată fiind cuprinsă între 0,5-0,94% în București și 0,4% în Iași. În Cluj, în studii necroptice, frecvența PC a fost de 5,19% din cazuri.

Indiferent de aria geografică, PC este mai frecventă la bărbați decât la femei, cu un raport de 1,5-3/1, și mai frecventă la negri comparativ cu albi.

Din punct de vedere a etiologiei, PC etanolică este mai frecventă la bărbați, iar cea idiopatică și hiperlipidemică este mai frecventă la femei. În ultimele decade, există o tendință de creștere a incidenței PC la femei, fără însă a atinge valorile întâlnite la bărbați, fapt datorat "emancipării' femeilor față de consumul de alcool. O altă caracteristică epidemiologică înregistrată în ultimii ani este micșorarea vârstei debutului și diagnosticului PC cu circa 10 ani, fapt explicat atât prin începerea consumului de alcool mai devreme, dar și prin îmbunătățirea metodelor de diagnostic.

Etiologie

Factorii implicați în etiologia PC sunt multipli (**Tabel I**), capul de afiș deținându-l însă, fără drept de apel, consumul de alcool.

Tabel I. Cauzele PC – după sistemul/acronimul TIGAR-O

Toxice și metabolice Alcool Fumat Hipercalcemie (hiperparatiroidism) Hiperlipidemie (I, V, IV) Medicamente (intoxicație cu fenacetin) Toxice Tropicale
Idiopatice
Genetice Transmisie autosomal dominantă (mutația genei tripsinogenului cationic codon 29,122) Transmitere autosomal recesivă (gena SPINK1, CFTR, tripsinogen cationic codon 16,22,23, deficit de alfa-1-antitripsina)
Autoimune PC izolată Asociată cu alte afecțiuni autoimune: sdr. Sjogren, ciroza biliară primitivă, boli inflamatorii intestinale
Recurente și/sau acute severe Pancreatite acute necrozante severe Pancreatite acute recidivante Iradiere Ischemie
Obstructive Obstrucția canalelor (tumora) Stenoza cicatriceală Pancreas divisum Dischinezia sfincterului Oddi

Alcoolul ocupă pe de parte locul cel mai important în cadrul etiologiei PC, etilismul fiind responsabil pentru majoritatea (60-90% dintre cazurile diagnosticate în Occident) cazurilor de PC. Durata și cantitatea consumului de alcool necesare pentru apariția PC diferă de la un studiu la altul; este cert că trebuie să fie mai mult de 100 g/zi (144-200 g/zi) pentru mai mult de 10 ani (16,7-19 ani). La femei, cantitatea și durata consumului ce pot determina PC par a fi inferioare față de bărbați. Pancreasul pare a fi afectat înaintea ficatului, PC precedând ciroza hepatică, dar apariția PC nu este obligatorie la toți alcoolicii care dezvoltă boală hepatică. Se pare că doar consumul de alcool nu este suficient pentru a produce PC (doar 5-10% din marii consumatori de alcool), alți factori fiind necesari, dar aceștia încă nu sunt identificați cu certitudine. Alimentația hiperlipidică, hiperproteică și fumatul sunt considerați a avea un rol în producerea PC. Peste 90% din pacienții alcoolici care dezvoltă

PC sunt şi fumători. Au fost studiate şi aspecte genetice cum ar fi polimorfismul enzimelor de oxidare a etanolului sau mutaţii ale genelor care inhibă serin-proteazele tip Kazal 1, dar datele nu sunt suficiente la momentul actual pentru concluzii certe.

În cazul alcoolului, apariţia PC poate fi rezultatul unor episoade recurente de pancreatită acută care iniţiază o secvenţă necroză-fibroză-atrofie. Alcoolul acţionează şi prin activarea prematură a zimogenului favorizând autodigestia, determină creşterea secreţiei de proteine şi calciu ionizat din celulele acinare cu scăderea secreţiei de bicarbonat şi crearea condiţiilor pentru precipitarea proteinelor şi obstrucţia ductelor.

Factorii nutriţionali şi toxici sunt importanţi în unele zone geografice (India, Africa, Indonezia).

Pancreatita ereditară este o afecţiune cu transmitere autosomal dominantă, cu penetranţă de 80%, determină 1% din totalul PC şi este caracterizată prin mutaţia genei de inhibiţie a serin-proteazelor de tip Kazal 1 (SPINK1) şi/sau prin prezenţa de variante ale tripsinogenului cationic şi a carboxipeptidazei A1 (CPA1). PRSS1 codifică tripsinogenul şi mutaţia determină autoactivarea enzimei în pancreas şi în consecinţă şi a altor zimogeni care vor conduce la autodigestia pancreasului. Sunt descrişi şi alţi factori genetici implicaţi: CTRC (chimotripsinogen C) şi CFTR (”cystic fibrosis transmembrane conductance regulator”).

Pancreatita autoimună este caracterizată de infiltrarea densă a pancreasului şi eventual a altor organe de către plasmocite şi limfocite. Caracteristic este secreţia de IgG sau IgG4. Se poate asocia cu alte patologii autoimune.

Boli metabolice. Hipertrigliceridemia şi hipercalcemia sunt asociate cu PC.

Fiziopatologia PC nu este pe deplin elucidată. Se propun mai multe teorii fiziopatologice:

1. *Ipoteza defectului localizat iniţial la nivelul canalelor mici (anomalii secretorii, teoria “dopurilor proteice”*)

Principalul promotor al acestei teorii, Sarles, postulează că iniţiatorul PC ar fi secreţia pancreatică anormală, cu vâscozitate mare datorită conţinutului proteic enzimatic şi non-enzimatic şi a unei cantităţi mari de lactoferină. Aceasta determină apariţia precipitatelor proteice intraductale, unor adevărate “dopuri” care duc la obstrucţie, leziuni epiteliale, distrucţie acinară, necroză, inflamaţie şi fibroză. Un rol important este atribuit unei deficienţe dobândite sau ereditare de litostatina în sucul pancreatic (proteina secretată de acinii pancreatici care se opune cristalizării carbonatului de calciu şi care are un rol important în PC calcificată) care contribuie atât la apariţia dopurilor proteice, dar mai ales la depunerile de calciu şi apariţia calculilor intraductali. Această teorie presupune că “dopurile proteice” sunt evenimente iniţiale în evoluţia PC, fapt neconfirmat de către anatomopatologi; pe de altă parte, nu toţi pacienţii cu PC dezvoltă calculi.

2. *Teoria injuriei acinare primare* postulează că inițial apar leziunile acinare, iar modificările secreției pancreatice, alterările ductale și formarea calculilor ar fi secundare. Injuria acinară este explicată prin mai multe teorii:

- *ipoteza toxic-metabolică:* efect citotoxic direct al alcoolului care este metabolizat parțial pancreatic și determină depunere de lipide, fibroză și atrofie (posibil prin intermediul metabolitului său, acetaldehida);

- *ipoteza radicalilor liberi*: absenta antioxidanților sau producerea radicalilor liberi în exces prin oxidarea acetaldehidei și xantinelor determină oxidarea lipidelor membranare, deteriorează procesele celulare, produc factori chemotactici pentru neutrofile și macrofage, stimulează eliberarea enzimelor lizozomale din celulele acinare;

- *creşterea fragilității organitelor*: determină eliberarea enzimelor lizozomale cu activarea lor prematură și inițierea cascadei activării altor zimogeni, având drept efect injuria acinară și pancreatita.

Se consideră că leziunea primară acinară ar induce o activare prematura a zimogenului. La pacienții cu PC, în sucul pancreatic, chimotripsina este cuplată cu inhibitorul alfa1-proteinaza, fapt care sugerează o activare *in situ* a enzimelor. Aceasta activare determină distrucție celulară, fibroză și obstrucții ductale.

Tabloul clinic şi istoricul natural al PC

PC este o boală caracterizată prin distrucția progresivă și ireversibilă a structurii pancreatice și consecutiv deteriorarea funcției exocrine și endocrine. Se poate considera că există un stadiu în care afecțiunea este latentă, nu se manifestă clinic, existând doar leziuni histologice, posibil modificări funcționale și imagistice. Urmează faza de pancreatită cronică dureroasă cu atacuri recurente sau durere persistentă**.** ***Durerea recurentă*** este un simptom major al PC (prezentă în circa 85% din cazuri la momentul diagnosticului) a cărei severitate, caracter și frecvență variază. Poate fi datorată unui puseu acut de pancreatită, apariției unei complicații de tipul pseudochistului, compresiunii căii biliare principale, stenozei digestive. Localizarea durerii este tipic în mezogastru, epigastru cu iradiere spre spate sau în bandă spre flancuri. Este agravată de mese, mai ales bogate în grăsimi, poate fi însoțită de greață și uneori se ameliorează când pacientul se apleacă înainte. Frecvența și intensitatea durerii este maximă în primii ani de boală manifestă și scade după 5 ani de evoluție putând chiar dispărea. Se pare că pe măsură ce apare insuficiența pancreatică exocrină și diabetul, durerea se ameliorează. Cele mai frecvente episoade dureroase și complicații care impun intervenția chirurgicală se înregistrează în primii 5-10 ani de la diagnosticul PC, perioada considerată cea mai critică pentru pacientul cu această afecțiune. La pacienții cu PC alcoolică, oprirea consumului de alcool poate reduce intensitatea și frecvența durerii

Insuficiența exocrină (steatoreea, scăderea ponderală) și endocrină (diabetul zaharat) se instalează în cursul PC, după 15-20 ani, când 90% din celule devin nefuncționale. Insuficiența exocrină se manifestă prin maldigestie

pentru grăsimi şi apariţia steatoreei: scaune grăsoase, gălbui, cu miros specific. Insuficienţa exocrină o precede pe cea endocrină cu 5-10 ani. Malabsorbţia de vitamină D duce la osteopenie şi osteoporoză cu apariţia frecventă a fracturilor. Deficienţe ale tuturor vitaminelor liposolubile (A, E, K, B12) este posibilă. Calcificările pancreatice apar la circa 8 ani de la diagnostic. Apariţia insuficienţei de organ nu este regula, aceasta nu apare în circa 15-20% din pacienţi. Abstinenţa nu influenţează major evoluţia naturală, cu excepţia scăderii numărului de episoade de pancreatită acută.

Mortalitatea la pacienţii cu PC este mai ridicată faţă de a populaţiei de aceeaşi vârstă, dar este corelată direct cu PC şi complicaţiile sale doar în 20% din cazuri. Restul deceselor la cei cu PC se datorează cancerelor aparatului respirator şi digestiv, bolilor hepatice, cardio-vasculare şi complicaţiilor chirurgicale. Factorii corelaţi cu riscul de deces la un pacient cu PC sunt: etiologia alcoolică, sexul masculin, fumatul, ciroza, vârsta înaintată, necesitatea unei intervenţii chirurgicale, absenţa episoadelor acute şi diabetul zaharat. Supravieţuirea este de 70% la 10 ani şi de 45% la 20 de ani. Riscul de dezvoltare a cancerului pancreatic este de 4% la 20 de ani de evoluţie.

Examenul fizic este neconcludent. Poate evidenţia sensibilitate epigastrică, eventual deformări ale zonei în caz de pseudochisturi voluminoase şi evidenţe ale maldigestiei şi ale malabsorbţiei (scădere ponderală masivă, pierderea masei musculare). În cazul obstrucţiei biliare se observă modificări specifice icterului obstructiv.

Istoricul natural al PC este grevat de apariţia ***complicaţiilor*****:** cancer pancreatic, pseudochisturi, chisturi pancreatice, compresiunea şi stenoza organelor vecine (cale biliară principală, stomac, duoden, colon), complicaţii vasculare (hipertensiune portală, pseudoanevrisme, infarctizarea viscerelor adiacente, hemoragie digestivă), serozite enzimatice, necroza grăsoasă metastatică, osteomalacie şi necroza capului femural.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe un complex de elemente: suspiciune clinică în contextul consumului de alcool confirmată de explorări imagistice şi funcţionale. În formele de PC incipiente diagnosticul este dificil, neexistând modificări structurale evidenţiabile prin examenele paraclinice. În stadiile avansate, diagnosticul este mai facil, dar posibilele intervenţii în influenţarea evoluţiei bolii sunt limitate, motiv pentru care un diagnostic precoce este esenţial. Nu există teste imagistice ideale, fiecare având valoarea sa şi fiind important în anumite situaţii clinice sau complicaţii. În acest context, durata medie de la debutul simptomelor până la stabilirea diagnosticului este de 62 de luni, iar în cazul pacienţilor neconsumatori de etanol, aceasta creşte la 81 de luni.

Diagnosticul pozitiv se poate realiza în paşi consecutivi, conform **Fig. 1.**

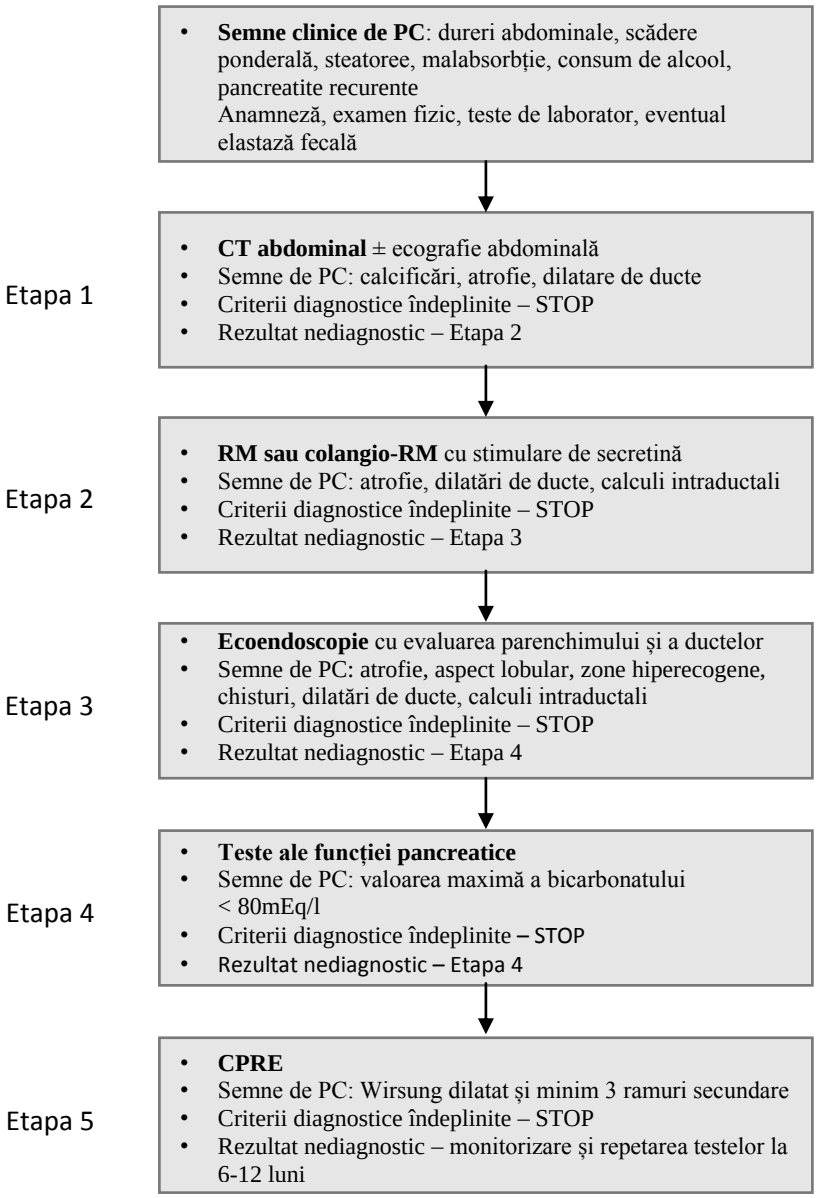

• Semne clinice de PC: dureri abdominale, scădere ponderală, steatoree, malabsorbție, consum de alcool, pancreatite recurente
Anamneză, examen fizic, teste de laborator, eventual elastază fecală
Etapa 1
• CT abdominal ± ecografie abdominală
• Semne de PC: calcificări, atrofie, dilatare de ducte
• Criterii diagnostice îndeplinite – STOP
• Rezultat nediagnostic – Etapa 2
Etapa 2
• RM sau colangio-RM cu stimulare de secretină
• Semne de PC: atrofie, dilatări de ducte, calculi intraductali
• Criterii diagnostice îndeplinite – STOP
• Rezultat nediagnostic – Etapa 3
Etapa 3
• Ecoendoscopie cu evaluarea parenchimului și a ductelor
• Semne de PC: atrofie, aspect lobular, zone hiperecogene, chisturi, dilatări de ducte, calculi intraductali
• Criterii diagnostice îndeplinite – STOP
• Rezultat nediagnostic – Etapa 4
Etapa 4
• Teste ale funcției pancreatice
• Semne de PC: valoarea maximă a bicarbonatului < 80mEq/l
• Criterii diagnostice îndeplinite – STOP
• Rezultat nediagnostic – Etapa 4
Etapa 5
• CPRE
• Semne de PC: Wirsung dilatat și minim 3 ramuri secundare
• Criterii diagnostice îndeplinite – STOP
• Rezultat nediagnostic – monitorizare și repetarea testelor la 6-12 luni

Fig. 1. Diagnosticul în etape al PC

Explorări imagistice

Examenul radiologic pe gol evidențiază în aproximativ 30% din cazuri calcificări pancreatice; specificitatea diagnostică este de 95%. Evidențierea calcificărilor pancreatice este mai frecventă în etiologia alcoolică, malnutriție, hiperparatiroidism, ereditară şi post-traumatică. Acestea apar după o evoluție de 5-25 ani de boală. *Studiile baritate* pot evidenția stenoze digestive diverse determinate prin compresiunea de către pseudochisturi, colecții.

Ecografia abdominală transparietală este o investigație de bază, ieftină, de primă intenție cu o sensibilitate de 60-70% şi specificitate de 80-90% în stadiile avansate şi complicate. În stadiile precoce are valoare diagnostică nulă. Ecografia pune în evidență modificări de volum (atrofie în general), dilatare de ducte pancreatice, pseudochisturi sau calcificări. În evaluarea pancreasului, obezitatea şi interpunerea de gaz reprezintă o limitare importantă şi fac dificilă evaluarea corectă şi completă a pancreasului prin ecografie.

Tomografia computerizată are sensibilitate şi specificitate mai mare decât ecografia de circa 75-90%, respectiv 85%; evidențiază aceleaşi tipuri de modificări ca şi ecografia. Are un rol important în diferențierea PC de cancerul pancreatic, chiar dacă aceasta nu este posibilă întotdeauna.

Rezonanța magnetică are o sensibilitate mai ridicată decât tomografia computerizată şi evidențiază mai bine fibroza pancreatică, dar mai puțin calcificările şi calculii. Se poate crește sensibilitatea metodei prin injectarea intravenoasă de secretină.

Toate metodele imagistice au valoare specială în diagnosticul diferențial cu cancerul pancreatic şi pentru stabilirea indicațiilor terapiei chirurgicale sau endoscopice.

Ecoendoscopia evidențiază mai bine ecografia standard pancreasul evitând dificultățile examinării transabdominale datorate meteorismului sau țesutului adipos, având şi o rezoluție spațială bună.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) este tehnica cea mai precisă pentru vizualizarea sistemului ductal pancreatic şi biliar. Ductul pancreatic principal este normal regulat şi de maxim 3 mm. Sensibilitatea şi specificitatea tehnicii este de 70-90%, respectiv 80-100%. În PC se evidențiază neregularități ale ductului pancreatic, aspect de „mătănii", alternanță de stenoze şi dilatări (lacuri), colecții care comunică cu sistemul ductal, prezența calculilor intraductali şi permite intervenții endoscopice (plasare de proteze, extragere de calculi), dar şi prelevare de material prin periaj pentru citologie. Nu se mai practică doar în scop diagnostic, datorită invazivității şi riscurilor asociate.

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică identifică modificările ductale, fără riscurile asociate unei tehnici invazive, dar nu are valențe terapeutice.

Explorarea funcției pancreatice

Funcția exocrină a pancreasului poate fi evaluată prin *teste directe*, anume colecția sucului pancreatic înainte şi după stimulare cu substanțe secretagoge cum ar fi secretina şi colecistokinina. Colectarea sucului duodenal printr-un tub introdus în duoden, de-a lungul unei ore şi identificarea unei cantități de bicarbonat sub 80 mEq este diagnostică pentru PC. Mai recent, colectarea sucului pancreatic se poate realiza cu ajutorul endoscopului.

Metoda este sensibilă, permite diagnosticul PC în stadii precoce, dacă există o afectare de minim 30% a funcției pancreatice, dar fiind o metodă invazivă, are o aplicabilitate foarte scăzută.

Testele indirecte pentru disfuncția pancreatică includ dozarea tripsinogenul fecal, nivelul elastazei şi chimotripsinei fecale. Ele au o acurateţe acceptabilă în PC avansată, dar mult mai redusă în formele incipiente. De aceea, ele sunt mai utile pentru evaluarea gradului de insuficienţă pancreatică decât pentru diagnosticul PC. Elastaza fecală este cel mai frecvent folosită, fiind necesar un singur scaun. Niveluri joase ale enzimelor în scaun sunt diagnostice pentru PC, dar au valoare doar în formele avansate. Detectarea chimotripsinei fecale poate fi utilizată în evaluarea complianței la tratamentul de substituție cu enzime pancreatice. Dozarea grăsimilor în scaunul colectat pentru 72 ore şi identificarea unei valori de peste 7 g/zi este de asemenea sugestivă pentru PC. Testul Schilling de absorbție a vitaminei B12 poate fi util, dar este rar folosit în PC.

Alte explorări. Nivelul amilazelor şi lipazelor pot fi uşor crescute în timpul exacerbărilor, dar în general sunt normale.

Funcția endocrină se evaluează prin valoarea glicemiei, testul de toleranță la glucoză, peptidele C. Alterarea funcției endocrine necesită distrucții majore ale pancreasului.

Diagnosticul diferenţial se face în principal cu cancerul pancreatic, dar trebuie excluse şi alte cauze de dureri abdominale cum ar fi: colecistita acută, criza ulceroasă, boala Crohn, perforații intestinale, infarct miocardic inferior.

Tratament

Pancreatita cronică produce prin simptomatologie alterarea importantă a calității vieții pacientului, astfel încât ameliorarea simptomatologiei şi îmbunătățirea calității vieții reprezintă scopuri principale ale terapiei. Clinicianul trebuie să diagnosticheze eventualele complicații care pot fi tratate şi pot schimba evoluția bolii.

Măsuri generale. Prima măsură care se impune este oprirea consumului de alcool şi a fumatului. Mesele trebuie să fie mici şi frecvente pentru a limita secreţia pancreatică, simptomatologia şi maldigestia.

Tratamentul durerii, principalul simptom al PC, începe cu dieta săracă în lipide şi include următoarele medicamente: acetoaminofen, antiinflamatorii nonsteroidiene (ex. aspirină 4 x 0,5 g/zi), spasmolitice (butilscopolamină – 5 x 10 mg supozitoare), analgezice centrale cu acțiune medie (tramadol – 400 mg zilnic po sau supozitoare), antidepresive ori gabapentină. Narcoticele trebuie folosite cu mare atenție, adicția fiind un risc major la cei cu PC. Pentru tratamentul durerii se mai pot încerca, când măsurile de mai sus sunt ineficiente, metode chirurgicale sau endoscopice: blocarea plexului celiac, dilatări de stenoze, protezări, decompresiune prin rezecții, extragere de calculi, sfincterotomie pancreatică selectivă.

Substituția enzimatică țintește maldigestia şi malabsorbţia ameliorând steatoreea, balonarea, flatulența şi scăderea ponderală. Eficiența lor este variabilă de la caz la caz, dar se folosesc pe scară largă, datorită profilului de

siguranță ridicat și a lipsei de alternative mai eficiente. Alegerea preparatului trebuie făcută pentru un preparat cu cel puțin 40.000 U lipază pe fiecare masă, cu formule învelite astfel încât să nu fie distruse de acidul clorhidric din stomac, iar administrarea se face în timpul meselor și imediat după. Când se folosesc produse "non-coated" se pot administra în asociere inhibitori ai secreției acide (IPP sau antiH2). Parametrii de succes ai terapiei ca normalizarea scaunului și creșterea în greutate sunt folosiți pentru modificarea dozelor.

Substituția vitaminică ADEK se recomandă, iar la cei cu alcoolism cronic și cea cu vitamine din grupul B. Se recomandă asocierea de calciu la administrarea vitaminei D.

Inhibitori ai secreției pancreatice nu se recomandă uzual. Somatostatina și analogii ar acționa favorabil prin scăderea secreției pancreatice, acțiune citoprotectoare și antinociceptivă. Se administrează octreotid în doze de 40-150 ug/zi.

Tratamentul insuficienței endocrine (diabetul zaharat) se poate realiza cu insulină, dar există un risc mai crescut de hipoglicemie, sau se pot utiliza antidiabetice orale, cum ar fi metforminul care scade riscul de cancer pancreatic, dar eficiența sa în monoterapie nu este suficientă întotdeauna.

Tratamentul imunosupresor, corticoterapia ca inițiere, este eficient în PC autoimună, unde, pe lângă ameliorarea durerii, poate opri evoluția spre insuficiență pancreatică exocrină și endocrină, dacă este administrat din stadii relativ precoce. Pot apărea recăderi ale simptomatologiei care necesită schimbarea cu un alt tip de imunosupresie.

Tratamentul endoscopic* (*CPRE sau ***ecoendoscopie*)** poate avea beneficii în următoarele situații: stenoză papilară, stenoze ale canalelor pancreatice sau biliare, calculi ai căilor pancreatice și pseudochiști pancreatici. În cazul calculilor de mari dimensiuni, se poate efectua inițial litotripsie extracorporeală cu unde de șoc, apoi fragmentele de calculi sunt extrase prin CPRE. Pentru pseudochiști, se preferă CPRE cu stentare pancreatică, dacă există comunicare între pseudochist și căile pancreatice, iar dacă nu există comunicare, se poate realiza pseudocistostomie transduodenală sau transgastrică prin ecoendoscopie.

Tratamentul chirurgical poate fi indicat în următoarele situații: pseudochist pancreatic, abces, fistulă, ascită. Stenoză duodenală cu insuficiență evacuatorie gastrică, hemoragie variceală secundară trombozei venei splenice sau stenoze ale porțiunii intrapancreatice a coledocului.

Tratamentul complicațiilor este diferit în funcție de situație și răsunetul clinic al acesteia.

Pseudochiștii pot fi asimptomatici sau pot produce obstrucții ale căilor biliare, duodenului, vaselor adiacente, pot fistuliza, pot abceda, sau enzimele din interior pot digera vasele adiacente și produce pseudoanevrisme ale arterelor (ex. splenică) care se pot rupe și determina hemoragii în pseudochist

sau peritoneu sau în ductele biliare producând *hemosuccus pancreaticus*, exteriorizată cu hemoragie digestivă.

Indicațiile pentru drenajul pseudochiştilor sunt reprezentate de mărirea rapidă de volum, durerea persistentă, rebelă, compresiunea structurilor vecine, infecția, saţietatea precoce marcată. Metoda adoptată poate fi endoscopică, percutană sau chirurgicală.

Pleurezia sau ascita pancreatică apar în urma rupturii ductelor şi comunicarea cu cavitatea peritoneală sau toracică; diagnosticul se pune prin demonstrarea prezenței în lichid (obținut prin toracenteză sau paracenteză) a amilazelor crescute, de obicei peste 1.000 UI/l. Tratamentul constă în post alimentar (pentru reducerea secreţiei pancreatice), paracenteze, toracenteze repetate, analogi de somatostatină sau, ideal, protezarea endoscopică sau chirurgicală a ductului lezat.

Obstrucția biliară sau duodenală apare în până la 10% din PC. Descrierea exactă a anatomiei obstrucției prin endoscopie, CPRE, TC, RM, tranzit baritat este esențială pentru tratament care include drenajul de pseudochişti, protezare cale biliară sau pancreatică, gastrojejunostomie sau coledocoenterostomie chirurgicală.

Tromboza venei splenice determină apariția varicelor gastrice izolate care pot sângera; În episodul acut, se poate tenta tratament endoscopic (injectare de cianoacrilat sau ligatura variceală), splenectomia fiind indicată în caz de hemoragie digestivă recidivantă.

Cancerul pancreatic dacă este diagnosticat timpuriu are indicație chirurgicală cu chimioterapie adjuvantă.

Prognosticul este influenţat negativ de continuarea consumului de alcool şi a fumatului. Calitatea vieții este mult inferioară populației generale, iar mortalitatea este de aproape 4 ori mai mare. Mortalitatea este legată de obicei de alte patologii asociate alcoolismului cronic şi complicațiilor chirurgiei sau cancerului pancreatic. Supraviețuirea la 10 ani este de 70% şi 45% la 20 de ani de evoluție.

Lecturi recomandate

1. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar; 5(2): 153-199.

PANCREATITA AUTOIMUNĂ

Ana-Maria SÎNGEAP

Cadru nosologic

Pancreatita autoimună (PAI) reprezintă o formă distinctă de pancreatită cronică. PAI exprimă manifestarea pancreatică a unei afecțiuni fibro-inflamatorii sistemice, în cadrul căreia pot fi afectate concomitent sau în etape diferite de timp multiple organe (căile biliare, glandele salivare, rinichii, ganglionii limfatici, retroperitoneul).

Epidemiologie

PAI este o afecțiune rară, cu prevalența mai mică de 1/100.000 în populația generală. Incidența PAI în cadrul cazurilor de pancreatită cronică variază între 4-11%. Dintre cazurile de pancreatită idiopatică, se consideră că aproximativ 40% prezintă semne clinice și biologice compatibile cu diagnosticul de PAI. Spre deosebire de majoritatea afecțiunilor autoimune, PAI afectează cu precădere sexul masculin, în raport de 3:1 față de sexul feminin; vârsta medie la diagnostic este de regulă de peste 60 de ani, boala afectând pacienții mai frecvent în decadele 6 și 7 de viață.

Clasificare

Deși au multe similarități clinice, au fost clasificate prin caracteristici histologice două tipuri de PAI:

Tipul 1 – pancreatita sclerozantă limfoplasmocitică; se caracterizează prin infiltrat periductal limfoplasmocitic bogat în IgG4, fibroză și vasculită obliterantă, cel mai răspândit și mai studiat în literatură;

Tipul 2 – pancreatita cronică idiopatică centro-ductală: prezintă infiltrat inflamator cu neutrofile în lobuli și ducte, cu distrucție ductală (caracteristica *GEL* a acestui tip fiind abrevierea de la ”granulocytic epitelial lesion”). Se consideră că tipul 2 nu se asociază cu IgG4 și răspunde variabil la corticoterapie.

Etiopatogenie

Ca și în cazul altor afecțiuni autoimune, substratul apariției PAI îl reprezintă interacțiunea dintre o persoană cu susceptibilitate genetică (haplotipurile HLA DRB1*0405 și DQB1*0401) și anumiți factori ambientali (expunere la noxe chimice – solvenți, praf industrial sau anumite infecții bacteriene), concretizată în amorsarea unor reacții imunologice împotriva acinilor pancreatici.

Tablou clinic

Într-o minoritate de cazuri (15%), pacienții cu PAI pot fi asimptomatici. Alteori, pot prezenta simptomatologie ștearsă sau nespecifică – astenie, dureri lombare, scădere ponderală.

PAI se prezintă cel mai adesea sub forma unui tablou clinic de icter obstructiv, nedureros, determinat de obstrucția/compresia coledocului distal de către o masă pancreatică. Nu este rară prezentarea ca angiocolită acută. Acest mod de prezentare impune diagnosticul diferențial riguros cu cancerul pancreatic, conduita terapeutică fiind total diferită în cele două entități. Totodată, PAI se poate prezenta și ca mărirea de volum a pancreasului, difuză sau focală, fără aspect de masă tumorală circumscrisă, sau dimpotrivă cu atrofia parenchimului pancreatic.

De asemenea, PAI se poate prezenta cu manifestări de pancreatită acută (dureri abdominale de etaj superior, creșterea enzimelor pancreatice serice) sau pancreatită cronică (steatoree prin insuficiență exocrină, tulburări de glicoreglare prin insuficiență endocrină).

Concomitent sau metacron pot apărea la pacienții cu PAI manifestări extrapancreatice, printre care: colangită sclerozantă; boli inflamatorii intestinale idiopatice – boala Crohn, recto-colita ulcero-hemoragică; tubulo-nefrită interstițială; fibroză retroperitoneală; boala Graves; diabet zaharat.

Examene de laborator

Determinarea enzimelor pancreatice (amilaza, lipaza), în general nu ajută în diagnosticul PAI. Mai sugestiv poate fi sindromul de colestază, care poate apărea atât în afectarea pancreatică, prin stenoza extrinsecă a coledocului, cât și în afectarea căilor biliare.

Frecvent, pacienții cu PAI au niveluri crescute ale IgG4 serice; pot fi prezenți și alți autoanticorpi (ANA) sau factorul reumatoid, dar nu sunt specifici.

Examenul anatomopatologic

Macroscopic, pancreasul este mărit difuz de volum sau circumscris: masă pseudotumorală localizată sau noduli de dimensiuni mai mici.

Examenul ***histopatologic*** se caracterizează prin: infiltrat limfoplasmocitar; fibroză; infiltrat difuz cu plasmocite IgG4 pozitive (evidențiate la examenul imunohistochimic) >40% din totalul plasmocitelor IgG pozitive; doar în tipul 2 de PAI, infiltrat cu neutrofile determinând distrucția epiteliului ductal (GEL = ”granulocyte epitelial lesion”).

Examene imagistice

Examenul computer-tomografic (CT) cu substanță de contrast

Cel mai frecvent se descrie aspect mărit de volum difuz al pancreasului, cu pierderea conturului lobulat și cu lizereu periferic hipointens/halou (în 50% din cazuri). Există o hipocaptare precoce și hipercaptare tardivă a contrastului, datorită procesului inflamator existent. În unele cazuri se observă o masă

pancreatică izo- sau hipointensă, necesitând diagnostic diferențial cu cancerul pancreatic.

Eco-endoscopia

Valoarea examenului eco-endoscopic constă în vizualizarea detaliată atât a parenchimului și ductelor pancreatice, cât și a canalelor biliare. Totodată, se poate efectua puncția aspirativă cu ac fin cu prelevarea de țesut pancreatic; efectuarea examenelor imunohistochimice permite evidențierea IgG4.

Colangio-rezonanța magnetică nucleară (RMN)

Evidențiază modificările caracteristice PAI, și anume stenozele focale sau difuze ale canalului Wirsung, precum și dispariția ductelor pancreatice secundare. Totodată vizualizează și stenozele căilor biliare.

RMN cu substanță de contrast

Modificările de captare a substanței de contrast descrise la examenul CT au ca echivalente: hipointensitatea parenchimului în secvențele T1, ușoara hiperintensitate în T2 și hipercontrast tardiv.

Dilatarea segmentară a canalului pancreatic sau atrofia distală trebuie să ridice suspiciunea unui cancer pancreatic.

Colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE)

Poate aduce informații privind anomaliile structurale ale canalelor pancreatice și biliare. Elementele caracteristice sunt: stenoza lungă (mai mult de 1/3) sau multifocală a canalului pancreatic, fără dilatarea canalelor din amonte și fără canalicule secundare în vecinătatea stricturii. Actual se recomandă efectuarea acestei investigații doar în cadrul unei intervenții terapeutice (protezare de cale biliară) sau dacă examenul RMN este contraindicat.

Diagnostic

În anul 2008, un grup coreeano-japonez de studiu al PAI a propus următorul consens de criterii diagnostice (**Tabelul I**).

Tabel I. Criteriile diagnostice asiatice, 2008

Criteriu	**Observații**
I = ***Imagistic*** • Parenchim pancreatic: mărirea difuză/segmentară/focală a glandei, ocazional masă/hipoatenuare periferică • Ducte pancreatice și biliare: stenoză ductală pancreatică difuză/segmentară/focală, stenoza ductului biliar	Ambele criterii necesare
II = ***Serologic*** • IgG sau IgG4 serice crescute • Prezența de autoanticorpi	Un criteriu necesar
III = ***Histopatologia biopsiei pancreatice*** • Infiltrat limfoplasmocitic cu fibroză si infiltrat IgG4 + abundent	

Pentru susținerea diagnosticului, sunt necesare criteriile I (imagistice) plus unul dintre criteriile II (serologice), sau criteriul III (histologic).

Diagnostic diferențial

Cea mai importantă este diferențierea de cancerul pancreatic.

Ca formă distinctă de pancreatită cronică, trebuie suspicionată în cazurile de pancreatită de cauză neclară.

Tratament

PAI este o boală fibroinflamatorie cronică. Obiectivele tratamentului constau în contracararea procesului inflamator, cu scopul ameliorării simptomatologiei și, ideal, întârzierea sau oprirea evoluției către fibroză. Tratamentul de primă linie este reprezentat de ***corticosteroizi***. Strategia terapeutică urmează patru etape: inițial, 30-40 mg/zi prednison sau echivalent, sau o doză mai mică în cazul pacienților vârstnici sau cu diabet zaharat, pentru o perioada de 3-4 săptămâni; evaluare clinică; scădere progresivă a dozei de corticoid, pe parcursul mai multor luni; tratament de întreținere, 2,5-10 mg prednison/zi. Durata tratamentului de întreținere este controversată. În practică, se recomandă adaptarea strategiei terapeutice la cazul individual, cu menținerea tratamentului pe termen lung la pacienții cu risc de recidivă (**Tabelul II**).

Tabel II. Factorii de risc pentru recidiva PAI

Categorie	Factori de risc
Probabili	• Afectarea căilor biliare proximale • Mărirea de volum difuză a pancreasului la prezentare • Tratament inițial cu steroizi (*vs*. chirurgie)
Posibili	• Nivelurile crescute de IgG4 serice • Lipsa de diminuare a nivelurilor de IgG4 serice după tratament • Afectare extrapancreatică

Global, rata recidivelor este estimată la 20-60%. *Tratamentul recidivelor* se poate efectua cu corticosteroizi în doză mare (30-40 mg/zi sau echivalent); tratament de întreținere cu steroizi în doză mică sau agenți imunomodulatori (azatioprina, micofenolat mofetil); rituximab, cu sau fără tratament de întreținere.

Lecturi recomandate

1. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Consensus of the Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.

TUMORILE PANCREATICE

Cătălin SFARTI

I. TUMORILE PANCREATICE EXOCRINE

Cancerul pancreatic reprezintă a 13-a formă de cancer, a 8-a cauză de mortalitate prin cancer la nivel mondial, dar a patra cauză de mortalitate prin cancer în Europa și Statele Unite, fiind responsabil de 7% din decesele prin cancer. Circa 75% din tumori sunt localizate în capul și istmul pancreatic, 15-20% în corp și 5-10% în coada pancreasului. Marea majoritate a tumorilor pancreatice au origine în pancreasul exocrin (95%) și numai 2% dintre acestea sunt benigne. Există multiple tipuri de tumori pancreatice exocrine, dar cea mai mare parte (80%) sunt adenocarcinoame ale epiteliului ductal. Alte tipuri de cancer ale pancreasului exocrin sunt carcinomul cu celule gigante, carcinomul adenoscuamos, carcinomul microglandular, carcinomul mucinos, chistadeno-carcinomul, carcinomul chistic papilar, limfomul pancreatic primar.

Etiopatogenie

Factorii de risc pentru cancerul pancreatic sunt, în principal, factori de mediu: fumatul, obezitatea, istoricul personal de diabet zaharat sau pancreatită, consumul excesiv de alcool și posibil alte principii din dietă. Istoricul familial de cancer pancreatic reprezintă un risc suplimentar, dar numai 5-10% din cancerele pancreatice sunt predominant ereditare. Cel mai important este considerat fumatul care este corelat cu 30% din cancerele pancreatice, riscul fiind de 2-5 ori mai mare la fumători *vs*. nefumători. Se pare că alcoolul nu reprezintă un risc independent pentru cancerul pancreatic, dacă nu se asociază cu pancreatita cronică. Această patologie crește semnificativ riscul, de circa 26 de ori, ceea ce face ca 4% din pacienții cu pancreatită cronică să dezvolte cancer pancreatic, la 20 de ani de evoluție. Consumul de fructe și legume proaspete scade riscul, iar excesul de carne roșie, procesată, îl crește. Factorii genetici mai frecvent implicați sunt mutații ale genelor KRAS2, CDKN2, p53 sau Smad4. Patologiile ereditare care cresc riscul de cancer pancreatic sunt pancreatita ereditară, neoplaziile endocrine multiple (MEN), cancerul colo-rectal ereditar nonpolipozic (HNPCC), polipoza adenomatoasă familială sau sindromul Gardner.

În mod tipic, cancerul pancreatic metastazează inițial în ganglionii limfatici, apoi în ficat și, mai rar, în plămâni. Poate invada direct, organele de vecinătate ca duoden, stomac, colon sau suprafața peritoneului. Mult mai rar, poate da metastaze osoase, cutanate sau cerebrale.

Cancerul pancreatic este rar la tineri, apărând, de obicei, după 50 de ani, cel mai frecvent fiind diagnosticat în decada a șaptea de viață.

Tablou clinic

În perioadele incipiente, boala nu prezintă acuze specifice sau semnificative, ceea ce face extrem de dificil diagnosticul în această perioadă. Pacienții acuză apariția progresivă a diverse simptome nespecifice: anorexie, astenie, stare de rău, grețuri, dureri epigastrice și/sau dorsale, tulburări de tranzit, xerostomie. În evoluție, intensitatea durerilor crește, cu caracter nocturn, iar iradierea dorso-lombară sugerează frecvent invazie retroperitoneală a plexului nervos splanhnic. Frecvent, apare scădere ponderală importantă datorită anorexiei și a malabsorbției induse de insuficiența pancreatică exocrină, care poate determina uneori și steatoree. Apariția recentă a diabetului zaharat poate fi un semn care să sugereze apariția unei tumori pancreatice. Cel mai caracteristic semn pentru cancerul de cap de pancreas este considerat icterul obstructiv, fără durere. Urina hipercromă, scaunele hipocolice sau pruritul pot fi observate de pacient înainte de instalarea icterului.

Uneori, debutul afecțiunii poate fi sub forma unei pancreatite acute sau a unei tromboflebite migratorii sau prin manifestări secundare unor hipoglicemii severe sau unei hipercalcemii persistente.

Examenul fizic poate fi normal, mai ales în etapele incipiente. La palparea abdominală poate exista sensibilitate în zona dureroasă, dar, peste o treime din pacienți nu acuză dureri la evaluarea inițială. La pacienții cu cancer pancreatic cefalic, examenul tegumentelor evidențiază icterul (prezent și la sclere), eventual, leziuni de grataj datorate pruritului și se poate palpa uneori colecistul dilatat în hipocondru drept (semnul Curvoisier-Terrier). Dacă există extensie intra-abdominală și peritoneală, pacientul poate prezenta ascită, masă tumorală abdominală palpabilă, hepatomegalie metastatică sau splenomegalie prin obstrucția venei splenice. În boala avansată, pot fi depistați nodulii ”Sister Mary Joseph”, localizați periombilical care semnifică metastaze subcutanate sau o protruzie la tușeul rectal care este determinată de metastaze în fundul de sac Douglas. Se pot palpa ganglioni periferici, în special, în ariile cervicale și supraclaviculare, inclusiv ganglionul Virchow-Troisier.

Examene paraclinice

Testele de laborator sunt, de obicei, nespecifice și nu pot stabili singure diagnosticul de cancer de pancreas. Explorările imagistice aduc semnificativ mai multe informații pentru diagnostic.

Pacienții pot prezenta o ușoară anemie normocromă, normocitară, eventual asociată cu trombocitoză paraneoplazică. La pacienții icterici se identifică markeri crescuți de colestază: fosfataza alcalină, gama glutamil-transpeptidaza, bilirubina totală și conjugată. Enzimele pancreatice (amilaze, lipaze) sunt ușor crescute la până la jumătate din pacienții cu cancer rezecabil și la

maxim un sfert din cei cu cancer nerezecabil. Circa 5% din pacienți pot avea debut ca pancreatită acută, și, de aceea, la pacienții peste 50 de ani care se prezintă pentru un prim episod de pancreatită acută, fără factori cauzali evidenți, trebuie exclus cancerul pancreatic. În cazul metastazelor hepatice, se poate observa creșterea ușoară a transaminazelor, iar în stadiile avansate, se pot observa markeri ai malnutriției: hipoalbuminemie, hipocolesterolemie.

Markerii tumorali utili sunt CA 19-9 (antigen carbohidrat) și ACE (antigen carcinoembrionar). CA 19-9 este în mod obișnuit asociat cu cancerul pancreatic, fiind crescut în 75-85% din cazuri. Poate fi crescut și în afecțiuni pancreatice benigne, hepatopatii, obstrucții biliare, dar, în absența acestora, o valoare a CA 19-9 peste 100 U/ml are o mare specificitate pentru cancerul pancreatic. CA 19-9 este utilizat și pentru evaluarea rezecabilității, mai puțin de 4% din cei cu CA 19-9 peste 300 U/ml fiind rezecabili. Markerul poate fi monitorizat post-operator, scăderea sau creșterea lui putând fi utilizate pentru aprecierea evoluției. Din păcate, CA 19-9 are cea mai mică sensibilitate pentru tumorile pancreatice mici, incipiente. ACE este crescut doar la 40-45% din pacienții cu cancer pancreatic, având o valoare redusă pentru acest tip de tumori.

Ecografia abdominală, deși este ieftină și accesibilă, are valoare mai redusă decât computer tomografia (CT) în evaluarea cancerului de pancreas, din cauza dificultăților de vizualizare secundare gazelor abdominale. Poate depista maxim 60-70% din tumorile pancreatice și ratează peste 40% din leziunile mai mici de 3 cm. Utilitatea ei este mai ales în evaluarea inițială a pacienților cu icter pentru a diferenția între icterul obstructiv și non-obstructiv.

Computer tomografia cu multidetecţie cu substanţă de contrast este metoda inițială de elecție pentru evaluarea pacienților suspecți de cancer pancreatic, cu o rată de detecție de circa 99%. Se poate vizualiza tumora primară ca o masă omogenă, cu margini imprecise, dar se pot observa și dilatări de căi biliare și pancreatice, atrofie pancreatică, modificări ale grăsimii peripancreatice și localizări extra-pancreatice (ganglionare, hepatice, peritoneale).

Ecoendoscopia elimină limitele ecografiei transparietale (interpoziția de caz, obezitate), dar procedura este invazivă și necesită sedare. Ratele de detecție pentru cancerul pancreatic sunt foarte ridicate, atingând 99-100% în mâinile experților. Un avantaj important este posibilitatea de recoltare de material pentru examen histologic prin aspirație sau biopsiere care permite diagnostic histopatologic în 85-90% din cazuri. Poate aprecia cu mare precizie atingerea vaselor sau a ganglionilor limfatici, dar nu poate evalua metastaze la distanță.

Rezonanța magnetică nu pare să aibă beneficiu semnificativ comparativ cu examenul CT pentru diagnosticul cancerului pancreatic, dar poate fi utilizată pentru caracterizarea leziunilor hepatice incerte sau dacă CT-ul nu a

depistat leziuni la pacienți cu suspiciune de cancer pancreatic sau la pacienții alergici la substanța de contrast iodată.

CPRE are o mare sensibilitate (90-95%) în detectarea anomaliilor căilor biliare la pacienții cu cancer pancreatic, dar specificitatea este mai redusă, modificări similare putând fi prezente și la pacienții cu pancreatită cronică. Este o metodă invazivă, cu risc de complicații și este, în general, rezervată în scop terapeutic (dezobstrucție biliară sau pancreatică). Se poate obține material pentru histologie prin periaj sau biopsiere.

PET-scan are utilitate în special în depistarea metastazelor oculte. Nu are rol în stabilirea diagnosticului de cancer pancreatic, deoarece aceasta nu permite un diagnostic diferențial între pancreatita cronică şi cancerul pancreatic.

Examenul histologic evidențiază, după cum s-a precizat anterior, adenocarcinoame ale epiteliului ductal în 80% din cazuri. Doar 2% din tumorile pancreasului exocrin sunt benigne. Alte tipuri depistate sunt carcinomul cu celule gigante, carcinomul adenoscuamos, carcinomul microglandular, carcinomul mucinos, chistadenocarcinomul, carcinomul chistic papilar, limfomul pancreatic primar. Pacienții pot dezvolta și tumori ale pancreasului endocrin: insulinoame, glucagonoame, gastrinoame. Circa 40% din aceste tumori endocrine sunt non-funcționale, dar 90% sunt maligne. Confirmarea histologică de malignitate este necesară în cazurile nerezecabile care au indicație de chimioterapie sau când este planificat tratament neoadjuvant. În cazul pacienților care vor fi supuși intervenției chirurgicale cu intenție radicală, biopsia prealabilă nu este obligatorie.

Aspecte esențiale în evaluarea cancerului pancreatic sunt stadializarea acestuia și aprecierea rezecabilității. El poate fi rezecabil, non-rezecabil sau rezecabil la limită (”borderline”). Stadializarea internațională folosește clasificarea TNM prezentată în **Tabelul I** și **II**.

Tabel I. Stadializarea cancerului pancreatic

Stadiul	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Orice N	M0
IV	Orice T	Orice N	M1

Tabel II. Clasificarea TNM a cancerului pancreatic

Tumora primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nicio dovadă a existenței tumorii primare
Tis	Carcinom *in situ*
T1	Tumoră limitată la nivelul pancreasului, cu diametrul maxim ≤ 2 cm
T2	Tumoră limitată la nivelul pancreasului, cu diametrul maxim > 2 cm
T3	Tumora se extinde în afara pancreasului, însă fără implicarea trunchiului celiac sau a arterei mezenterice superioare
T4	Tumora implică trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară (tumoră primară nerezecabilă)
Ganglionii limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în ganglionii limfatici regionali
Metastaze la distanță	
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

La prezentarea inițială, doar 20% din pacienți au stadiul I de boală, 40% se prezintă cu boală local avansată și 40% au boală metastatică.

Diagnosticul diferențial trebuie realizat primordial cu pancreatita cronică macrolezională, dar și cu pancreatita acută în unele cazuri. Trebuie excluse alte cancere regionale care pot avea manifestări similare: cancer gastric, ampulom, hepatom, colangiocarcinom, limfom gastric sau pancreatic, tumori endocrine pancreatice, dar și patologii caracterizate prin durere abdominală superioară: colecistită, angiocolită, ulcer gastric, ischemie intestinală.

Tratament

Singurul tratament cu viză curativă al cancerului pancreatic este *intervenția chirurgicală* radicală. Această abordare este fezabilă în cazul pacienților cu stadii precoce ale bolii, în special stadiul I şi, în unele situații, stadiul II. În cazul tumorilor pancreatice cefalice, tratamentul de elecție constă în duodenopancreatectomie cefalică (DPC). Cancerul de corp sau de coadă este tratat de obicei prin rezecție pancreatică distală. În unele cazuri, este necesară pancreatectomia totală. Vârsta nu reprezintă un criteriu de selecție a pacienților pentru abordarea chirurgicală, dar prezența comorbidităților semnificative poate limita accesul pacienților la chirurgie. Obiectivul major al intervenției chirurgicale este rezecția R0 (I; A). Nu există dovezi cu privire la beneficiile limfadenectomiei extinse în cancerul pancreatic. Limfadenectomia standard presupune disecția ganglionilor limfatici de la nivelul arterei hepatice comune și al venei

porte, de la nivelul ligamentului hepatoduodenal, a ganglionilor limfatici de la nivelul jumătății drepte a arterei mezenterice superioare, a ganglionului limfatic drept al arterei celiace.

În cazul tumorilor mai mari şi/sau al tumorilor care înconjoară vase de sânge, fiind rezecabile ”la limită” sau tehnic nerezecabile, chimioterapia sau chimioradioterapia pot duce la micşorarea tumorii, care devine astfel rezecabilă. Pacienţii care dezvoltă metastaze pe parcursul chimioterapiei neoadjuvante sau cei care prezintă progresie locală a bolii nu sunt candidați pentru o intervenție chirurgicală secundară.

Tratamentul adjuvant constă în 6 luni de chimioterapie cu gemcitabină (GEM) sau 5-fluorouracil (5-FU), administrate post-operator. Chimioterapia adjuvantă cu GEM sau cu 5-FU îmbunătăţeşte rata supravieţuirii la 5 ani de la cca 9% până la 20% la pacienţii cu rezecţie R0/R1. Tratamentul cu GEM este asociat cu reacţii adverse mai puţin toxice în comparaţie cu 5-FU. Chimioterapia neoadjuvantă sau chimioradioterapia trebuie să fie efectuate numai în cadrul studiilor clinice, în cancerul pancreatic rezecabil. Pentru pacienţii cu boală metastatică, GEM reprezintă o alegere rezonabilă şi este încă chimioterapia standard. Pacienţii care au primit GEM prezintă o supravieţuire mediană de 6,2 luni şi o rată a supravieţuirii la 1 an de 20%. Pentru linia a doua se pot testa combinații de chimioterapice cum ar fi GEM şi erlotinib sau 5-FU şi oxaliplatină.

Terapia paliativă se realizează în funcție de simptomul/complicația care domină tabloul general. La pacienții cu icter, stentarea endoscopică reprezintă procedura preferată în cazul tumorilor nerezecabile. În cazul pacienților cu o speranță de viață >3 luni, trebuie să fie alese protezele metalice autoexpandabile. În cazul în care sunt utilizate stenturi de plastic, acestea trebuie să fie înlocuite cel puțin la fiecare 6 luni pentru a evita ocluzia stentului şi colangita ascendentă. În cazul în care tratamentul endoscopic nu este posibil, este recomandat drenajul biliar transcutanat transhepatic. În cazul obstrucției duodenale şi al insuficienței evacuatorii gastrice, se recomandă prokinetice (metoclopramid, domperidon) pentru a accelera evacuarea gastrică şi/sau utilizarea unui stent metalic autoexpandabil duodenal. La pacienții care se prezintă cu durere severă se recomandă opioide. În general, morfina reprezintă medicamentul de elecție, preferabil per os. Căile de administrare parenterală sau transdermică trebuie să fie luate în considerare în cazul pacienților care au tulburări de deglutiție sau obstrucție gastrointestinală. În unele cazuri, acestor pacienți li se poate administra radioterapie hipofracționată pentru ameliorarea controlului durerii şi pentru reducerea consumului de analgezice. Poate fi luată în considerare blocarea percutană sau prin EUS a plexului celiac, în special în cazul pacienților care prezintă toleranță slabă față de analgezicele opiacee.

Prognostic

Cancerul pancreatic are în continuare un prognostic nefavorabil. Conform studiului EUROCARE 4, rata supravieţuirii globale la 1 an în Europa

este situată între 11% în Malta şi 28,3% în Belgia şi peste 95% dintre persoanele afectate mor din cauza acestei boli. Rata ridicată a mortalității este determinată de diagnosticul tardiv, de metastazele precoce şi de răspunsul slab la chimio- şi la radioterapie în majoritatea cazurilor. A fost obținută o îmbunătățire moderată a supraviețuirii în cancerul pancreatic rezecabil prin chimioterapie adjuvantă.

Neoplasmul mucinos papilar intraductal

Neoplaziile mucinoase papilare intraductale (IPMNs) se caracterizează prin dilatarea ductelor, creştere papilară intraductală şi secreție de mucus hiperdens şi prezintă risc de transformare malignă prin secvența displazie-carcinom. WHO a clasificat neoplaziile pancreatice chistice producătoare de mucină în două categorii: IPMNs şi neoplazii chistice mucinoase (MCNs). IPMNs sunt clasificate după gradul displaziei în trei tipuri: de grad scăzut, grad intermediar şi grad înalt (carcinom *in situ*).

Incidența IPMNs este de 1/30 din cea a adenocarcinomului pancreatic, reprezintă 0,5% din tumorile pancreatice identificate la necropsie, 7,5% din neoplaziile pancreatice diagnosticate clinic şi 16-25% din tumorile pancreatice rezecate chirurgical. Majoritatea sunt localizate în capul pancreasului, iar diagnosticul este amânat din cauza similarității cu pancreatita şi cu tumorile chistice pancreatice. Mai mult, diferențierea între malign şi benign este foarte dificilă pre-operator. Prognosticul este dependent de invazivitatea tumorii. Există o asociere destul de ridicată (23,6%) cu alte tumori extrapancreatice: colonice, tiroidiene, renale.

Patogenie. IPMN este formată prin acumularea intraductală de mucină care conține celule neoplazice. Ductul pancreatic principal se caracterizează prin dilatații difuze sau segmentare cu diametru > 5 mm, valori de peste 10 mm fiind considerate foarte suspecte. Chiar dacă nu sunt cunoscuți cu exactitate pașii de evoluție spre malignitate şi nici factorii determinanți, se ştie că evoluția este lentă în 3-6 ani.

Tablou clinic. Pacienții pot acuza disconfort sau durere epigastrică, grețuri, vărsături, dureri dorso-lombare, scădere ponderală, diabet şi icter. Un procent semnificativ din pacienți pot fi asimptomatici, iar circa 20% pot avea debutul printr-un episod de pancreatită acută. Rareori, poate fistuliza în organele adiacente (stomac, duoden, intestin, coledoc), determinând simptome specifice de organ.

Diagnostic. Evidențierea leziunilor chistice pancreatice poate fi realizată prin ecografie abdominală, dar pentru o caracterizare mai corectă este necesară efectuarea CT sau RM (cu o acuratețe uşor mai bună ca a tomografiei). CPRE poate aprecia dilatațiile ductale chistice, dar colangio-RM are o acuratețe mai bună şi este non-invaziv. Ecoendoscopia are o bună acuratețe diagnostică şi este mult utilizată pentru aprecierea rezecabilității. De asemenea

se pare ca PET-CT cu fludeoxiglucoză este superior CT în diferențierea malign de benign.

Tratament. Chirurgia este tratamentul de preferință, deoarece evoluția post-operatorie este mai favorabilă decât în cancerul pancreatic, deoarece IPMNs au creștere lentă și metastazare tardivă. Se recomandă duodenopancreatectomie cefalică cu limfadenectomie pentru IPMNs la acest nivel și pancreatectomie distală pentru tumori de corp și coadă. Pancreatectomia totală se poate indica doar în cazuri excepționale cu forme difuze de IPMN. Se poate recomanda tratament neoadjuvant cu gemcitabină cu ameliorarea supraviețuirii.

Prognostic. Supraviețuirea generală la 5 ani este de 36-77%, la cei cu forme non-invazive rezecabili curativ de 77-100%, iar în formele invazive de 27-60%. Există un risc destul de ridicat de recurență de 7-43%, recurența putând fi tratată similar.

II. TUMORILE PANCREATICE ENDOCRINE

Reprezintă 3-5% din totalul tumorilor pancreatice și au în general un prognostic mai bun decât tumorile pancreasului exocrin. Supraviețuirea la 5 ani este de cca 55%, dacă tumorile sunt localizate și rezecabile și de numai 15% în caz de nerezecabilitate.

Patogenie

Tumorile pancreatice endocrine sunt un grup de tumori denumite ca tumori neuroendocrine (TNE). Ele își au originea în celulele insulare pancreatice, și chiar dacă au similarități importante cu tumorile carcinoide gastrointestinale, există diferențe moleculare și de răspuns la tratament care demonstrează că ele trebuie abordate distinct. Majoritatea sunt sporadice, dar pot apărea și în cadrul sindroamelor de neoplazii endocrine multiple (MEN-1), asociind tumori hipofizare și paratiroide. TNE pot fi nefuncționale (secretante) sau funcționale care includ: gastrinoame, glucagonoame, insulinoame, VIPoame sau somatostatinoame.

Tablou clinic

Frecvent, există o perioadă importantă de timp de la debutul simptomatologiei până la stabilirea diagnosticului. Simptomatologia se corelează cu hormonul secretat de tumoare.

În insulinom, hipoglicemia determină inițial neuroglicopenie care se manifestă prin: cefalee, confuzie, tulburări vizuale, convulsii, tulburări de personalitate, tulburări de conștiență și, ulterior, apare un mecanism compensator cu hipersecreție de catecolamine care determină palpitații, astenie, tremurături, tahicardie, iritabilitate. Diagnosticul se stabilește pe baza triadei Whipple: simptome de hipoglicemie à jeun, hipoglicemie severă < 50 mg/dl și ameliorarea simptomelor după administrarea de glucoză.

În gastrinoame (sindrom Zollinger-Ellison), triada clasică include: ulcere gastro-intestinale severe, hipersecreție acidă gastrică și tumoră a celulelor non-beta pancreatice. Simptomele obișnuite sunt similare cu cele ale ulcerului peptic, dar pot fi ceva mai importante și mai rebele la tratamentul clasic. Pacientul mai poate prezenta simptome de reflux gastro-esofagian, uneori odinofagie sau disfagie și diaree care poate avea aspect de steatoree.

În VIPoame, simptomele clasice sunt reprezentate de sindromul WDHA (diaree apoasă, hipopotasemie, aclorhidrie, acidoză), la care se pot adăuga crampe abdominale, slăbiciune musculară, letargie și grețuri.

În glucagonoame, secreția excesivă de glucagon determină un sindrom caracterizat prin dermatită (eritem migrator necrozant), stomatită, scădere ponderală și anemie. Se pot asocia fenomene tromboembolice.

În somatostatinoame, simptomele sunt secundare efectului inhibitor general al somatostatinei pe tractul gastrointestinal. Astfel, pacienții pot avea istoric de diabet zaharat, colici biliare (calculi formați prin stază biliară excesivă), diaree/steatoree.

Tumorile carcinoide pot avea localizare și în pancreas, iar simptomele sunt legate de hipersecreția de serotonină: flush facial, diaree, crampe, telangiectazie, edeme periferice, cianoză, artrită, wheezing.

Examenul fizic este, de obicei, nespecific, dar uneori pot fi depistate anumite modificări cum ar fi: dermatită (eritem migrator necrozant), stomatită, cheilită etc.

Diagnostic

În cazul tumorilor non-secretante, se recomandă dozarea calcitoninei, peptidul-PTH sau hormonul de eliberare a hormonului de creștere.

În insulinom, se recomandă monitorizarea à jeun. Se recoltează sânge la 4-6 ore și când apar simptomele. Se dozează glucoza (simptomele apar când este < 50 mg/dl), insulina serică. Se mai pot doza peptidul C și proinsulina.

În gastrinom, gastrina serică à jeun > 200 pg/ml sunt sugestive, iar > 1000 pg/ml sunt teoretic diagnostic de gastrinoame. Se poate realiza testul de stimulare la secretină (creșterea gastrinei cu > 200 pg/ml față de nivelul bazal este diagnostic) sau se poate analiza secreția acidă gastrică, o secreție bazală de peste 15 mEq/h sau un raport de secreție bazală/maximă de peste 0,6 suportă diagnosticul de gastrinom.

În VIPom, se detectează valoarea serică a VIP în perioadele de diaree, potasiu, bicarbonatul seric, eventual analiza sucului gastric (secreție acidă bazală joasă) și examenul scaunului (conținut redus de grăsimi).

În glucagonom, valorile serice ale glucagonului de peste 1000 pg/ml sunt teoretic diagnostice.

Imagistic, testul inițial este reprezentat de CT cu secțiuni fine 3-5 mm care poate identifica și stadializa TNE pancreatice. Din păcate, până la 70% din TNE pot să nu fie depistate la CT. Rezonanța magnetică are o acuratețe diagnostică mai mare decât CT în acest caz. Scintigrafia cu octreotid poate

identifica leziuni mici prin fixarea acestuia de receptorii somatostatinei, inclusiv metastaze extrapancreatice, dar nu are acuratețe deosebită în localizarea anatomică. Ecoendoscopia este utilă pentru localizarea tumorii și evaluarea ganglionilor perilezionali, permițând și examen histologic. Endoscopia standard este utilă în diagnosticarea ulcerelor din sdr. Zollinger Ellison. Angiografia arterială selectivă după stimularea cu secretină poate ajuta la localizarea gastrinoamelor.

Stadializarea este încă în dezvoltare, cea mai utilizată prezentând trei stadii: tumori localizate într-un singur site pancreatic, tumori localizate în mai multe site-uri pancreatice și tumori răspândite în ganglionii limfatici sau la distanță.

Tratamentul

Tratamentul medical inițial constă în stabilizarea pacientului (corectarea diselectrolitemiilor, a acidozei etc.). Ulterior, singurul tratament general eficace în tumorile secretante este octreotidul (analog cu acțiune prelungită de somatostatină) care poate stabiliza boala la cca 57% din pacienți. Sunt în studii și chimioterapice cu rezultate încurajatoare cum ar fi sunitinib, bevacizumab, streptozocin, 5-FU.

Tratamentele medicale pot fi specifice în funcție de tipul tumorii: potasiu, glucoză și diazoxid în insulinoame, inhibitori de pompă de protoni și tratamentul hemoragiei ulceroase în gastrinoame, reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică în VIPoame, transfuzii sanguine, nutriție parenterală totală în glucagonoame.

În general, dacă tumora este rezecabilă, tratamentul chirurgical cu îndepărtarea tumorii și, eventual a ganglionilor perilezionali este partea esențială a tratamentului. Chiar dacă intervenția nu este cu viză curativă, uneori, și intervențiile paliative pot avea beneficii semnificative, deoarece TNE sunt tumori cu evoluție lentă și scăderea post-chirurgicală a excesului de hormon circulant poate ameliora simptomele pacientului.

Lecturi recomandate

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 Suppl 5: v56-v68.
2. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct. 23; Suppl 7: vii124-130.
3. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct. 23; Suppl 7: vii131-138. [Medline]. [Full Text].

FICAT
ȘI
CĂI BILIARE

DIAGNOSTICUL ÎN AFECŢIUNILE HEPATICE. HEPATOMEGALIA. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL HEPATOMEGALIILOR

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Diagnosticul afecţiunilor ficatului respectă aceleaşi reguli ca pentru orice altă boală, bazându-se pe o corelare a datelor obţinute din anamneză şi examenul clinic (**Tabelul I**), din testele de laborator, metodele imagistice şi elementele de histologie (**Fig. 1**).

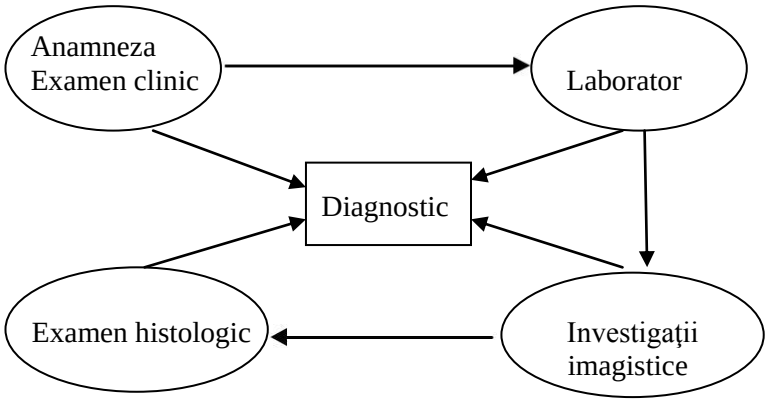


Fig. 1. Cheile diagnosticului afecţiunilor hepatice

Nici un test de laborator sau imagistic şi nici chiar examenul histologic nu este caracterizat de o specificitate sau sensibilitate maximă, succesul diagnosticului şi implicit al terapiei fiind asociat cu o utilizare corectă a combinaţiei de informaţii furnizate prin toate aceste metode.

Nu există un test magic pentru investigarea ficatului, folosirea unei *baterii* de teste în mod repetat fiind necesară. Deşi numărul de examene biochimice, imunologice, virusologice este foarte mare, folosirea inteligentă a unui număr restrâns de teste şi interpretarea complexă a rezultatelor indică diagnosticul în cele mai multe cazuri. Trebuie luat în calcul faptul că o leziune hepatică poate fi biochimic tăcută, dar şi că, uneori, un test hepatic anormal izolat poate fi fără semnificaţie (2% din normali vor avea la un

moment dat un test hepatic anormal şi 2% din cei cu o afecţiune hepatică vor avea probe normale). Important de reţinut este că majoritatea testelor biochimice sunt nespecifice (**Tabelul II**).

Tabel I. Anamneza şi examenul clinic în bolile hepatice

Istoric	**Simptome**	**Stigmate cutaneo-mucoase, fanere**	**Examen clinic**	**Parametri**
1. Boli hepatice sau biliare 2. Intervenţii chirurgicale 3. Transfuzii de sânge sau produse de sânge 4. Boli metabolice (gută, diabet, hiperlipoproteinemie) 5. Consum alcool şi/sau medicamente 6. Noxe ocupaţionale 7. Călătorii în arii endemice 8. Orientare, obiceiuri sexuale 9. Boli genetice, ereditare hepatice	1. Oboseală 2. Fatigabilitate 3. Nervozitate 4. Flatulenţă 5. Inapetenţă 6. Greaţă 7. Intoleranţe digestive 8. Prurit 9. Impotenţă 10. Disconfort abdominal 11. Tendinţă la sângerare	1. Tip Chwostek 2. Steluţe vasculare 3. Buze carminate 4. Limbă roşie 5. Piele de pergament 6. Pete albe 7. Eritem palmar 8. Contractură Dupuytren 9. Unghii albe 10. Leziuni de grataj 11. Telangiectazii 12. Circulaţie colaterală 13. Echimoze, peteşii, purpură	*1. Palpare şi percuţie ficat* *2. Urina hipercromă* *3. Scaune alcolice, hipercrome* *4. Foetor hepaticus* *5. Asterixis* *6. Atrofie testiculară* *7. Hipertrofie parotidiană* *8. Splenomegalie* *9. Edem, Ascită* *10. Tulburări scris* *11. Stare de conştienţă*	*1.Dimensiune* (crescută, scăzută, normală) *2. Suprafaţă* (regulată, boselată, nodulară) *3. Margine* (ascuţită, rotunjită) *4. Consistenţă* (moale, fermă, dură) *5. Sensibilitate* Dureros sau nu

Tabel II. Teste de laborator utilizate în diagnosticul afecţiunilor hepatice

Leziune hepatocitară	**Colestază**	**Funcţia hepatică**	**Activitate mezenchimală**	**Imunologie**
TGP (ALT)	**FA**	**Bl indirectă**	**Gamma-globulina**	Ac anti-VHA
TGO (AST)	**GGT**	**IQ**	**IgA**	AgHBs
GGT	**Bl directă**	**Albumină**	**IgG**	Ac anti-HBs
Fe	**Colesterol**	**Fibrinogen**	**IgM**	Ac anti-HBc
GDH	5-NU	ChE	Cu	(IgM, IgG)
LDH	LAP	Amoniemia	Procolagen tip III	AgHBe
ChE	Acizi biliari	Galactoză		Ac antiHBe
Feritină	GDH	Test cu indocianin		ADN VHB
Zn	Cu			Ac anti-VHC
				Ac anti-VHD
				Ac anti-VHE
				ANA
				AMA
				ASMA
				LKM
				ANCA
				Alfa-fetoproteina

TGP - transaminaza glutam-piruvică sau ALT - alanin aminotransferaza
TGO - transaminaza glutam-oxalacetică sau AST - aspartat aminotransferaza
GDH - glutamat dehidrogenaza
GGT - gamma glutamil transferaza
LDH - lactat dehidrogenaza
ChE - colinesteraza
FA - fosfataza alcalină
LAP - leucinaminopeptidaza
5-NU - 5 nucleotidaza
ANA – anticorpi anti-nucleari
AMA – anticorpi anti-mitocondriali
ASMA – anticorpi anti-fibră musculară netedă
LKM – anticorpi anti-microsomali hepatici
ANCA – anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică

O analiză comparativă a valorilor unor enzime oferă chei diagnostice importante. Cea mai utilizată comparaţie este exprimată de indicele De Rittis TGO/TGP (AST/ALT) care este subunitar în injuria inflamatorie a ficatului şi supraunitar în necroză hepatică, afecţiuni severe alcoolice sau neoplazice.

Un alt raport utilizat este **GGT/TGO** (GGT/AST) cu valoare orientativă:

≤ 1 – hepatită acută;
≤ 2 – hepatită toxică, hepatită cronică persistentă;
2-3 – hepatită cronică, hepatită acută alcoolică, ciroză hepatică;
3-6 – ciroză alcoolică, obstrucţie biliară acută;
≥ 6 – ciroză biliară, obstrucţie biliară cronică;
≥ 12 – cancer hepatic sau metastaze hepatice.

Metode serologice de evaluare a fibrozei hepatice. Ultimii ani au impus în primul rând în hepatopatiile virale, extinzându-se apoi la toate etiologiile,

markeri serologici de estimare a fibrozei care practic au înlocuit biopsia hepatică. Se folosesc combinaţii de teste, algoritmuri matematice mai simple sau mai complexe, unele gratuite care pot fi calculate de orice clinician (APRI), altele protejate de patent care pot fi efectuate contra unui cost (Fibrotest, Biopredictive). Acurateţea acestora atinge cca 80% şi este considerată adecvată.

Dintre toate enzimele sugestive pentru injurie hepato-celulară, cea mai specifică şi sensibilă este creşterea TGP (ALT). Poate fi utilizată drept enzimă de screening, dar nu dă informaţii asupra gradului de afectare, naturii primare sau secundare a afecţiunii, caracterului acut, sau cronic al injuriei etc. Valori fals-negative (normale) se pot găsi în hemocromatoză, stadiile finale ale unei ciroze, deficit de vitamină B6.

Investigaţii imagistice

Examinarea ecografică în timp real este cea mai utilizată tehnică imagistică, care poate fi efectuată la patul bolnavului, în câteva minute, putându-se obţine informaţii diagnostice privind:

- leziuni focale începând de la dimensiuni cu diametrul sub 1cm (tumori primare, secundare, chişti etc.) (**Fig. 2-5**);
- leziuni sugestive pentru obstrucţie biliară: căi biliare intrahepatice dilatate, coledoc peste 7 mm, imagini sugestive pentru calculi intracoledocieni;
- litiază veziculară;
- semne sugestive pentru ciroză hepatică: nodularitatea parenchimului, contur boselat, dilatarea sistemului port, evidenţierea circulaţiei colaterale porto-sistemice, inversarea fluxului port (funcţie Doppler);
- ascita;
- semne sugestive pentru sindromul Budd-Chiari: lipsa de evidenţiere a venelor suprahepatice;
- permeabilitatea sistemului port sau prezenţa unor trombi portali;
- adenopatii în hilul hepatic.

Fig. 2. Aspect ecografic sugestiv de formaţiune expansivă tumorală
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Fig. 3. Aspect ecografic sugestiv de plajă de steatoză
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Fig. 4. Aspect ecografic sugestiv de imagine transonică (chist)
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Fig. 5. Aspect ecografic sugestiv de hepatom incipient
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Ecografia Doppler adaugă la aceste date, informaţii mai exacte asupra sistemului vascular hepatic şi asupra permeabilităţii şi direcţiei de flux, precum şi a debitelor. Aceste informaţii sunt utile mai ales în cazul urmăririi comportamentului unui şunt porto-sistemic transjugular, sau a unei grefe hepatice.

Tomografia computerizată spirală (care a înlocuit-o pe cea standard) permite reconstrucţia tridimensională a secţiunilor şi obţinerea unor date mai detaliate, în special asupra vaselor mici. Este utilă în identificarea şi în precizarea rapoartelor cu vasele şi organele vecine al tumorilor. Este utilă în diagnosticul diferenţial în cazul formaţiunilor hepatice înlocuitoare de spaţiu descrise de ecografie, identificând cu precizie abcesul, hemangiomul cavernos, tumorile etc. Are valoare şi în afecţiunile caracterizate prin depuneri difuze de fier indicând o densitate crescută. Valoarea în afecţiunile difuze ale ficatului nu este sensibil mai mare decât a ecografiei.

Rezonanţa magnetică are o valoare similară cu a tomografiei, noile aparate şi dezvoltarea tehnicii deschizând însă perspective deosebite. Rezonanţa magnetică şi-a dovedit valoarea, înlocuind *colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* diagnostică în investigarea căilor biliare. Una din indicaţiile majore o reprezintă icterul obstructiv.

Elastografia ecografică tranzitorie (Fibroscan, Echosens) este o metodă larg raspândită şi acceptată pentru evalurea fibrozei în diverse patologii hepatice (mai ales virale). Are avantajul simplicităţii, totalei non-invazivităţi, posibilităţii repetării de ori câte ori este necesar (urmăreşte dinamica virală în sensul progresiei, dar şi a regresiei), interpretarea imediată în câteva minute a rezultatului. O valoare peste 12,5-14 kPa este sugestivă pentru fibroză severă sau ciroză, o valoare peste 7 kPa se consideră fibroză semnificativă (F2).

Ce tip de investigaţie imagistică se foloseşte în prima etapă de diagnostic şi care în treapta a doua depinde de suspiciunea clinică, posibilităţile tehnice şi experienţa centrului. Ecografia se recomandă de rutină, aceasta putând să elucideze diagnosticul în peste jumătate din cazuri.

HEPATOMEGALIA. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL HEPATOMEGALIILOR

Topografia normală a ficatului:

- marginea superioară a lobului drept este situată cu 1 cm sub mamelonul drept sau la 2 cm medial de linia medioclaviculară la nivelul coastei a V-a;
- marginea superioară a lobului stâng este situată la 2 cm sub mamelonul stâng sau pe linia medio-claviculară la nivelul marginii superioare a coastei a VI-a (numai diafragmul separă ficatul de apex);
- marginea inferioară are o direcţie oblică în sus, de la nivelul coastei a IX-a în dreapta la nivelul cartilajului coastei a VIII-a stângi. Pe linia mamelonară dreaptă marginea inferioară este la 2 cm sub rebordul costal, iar linia

mediană o trece la mijlocul distanţei dintre apendicele xifoid şi ombilic; lobul stâng se extinde circa 5cm la stânga de stern.

Vezicula biliară este situată la unirea marginii externe a drepţilor abdominali cu rebordul costal drept (cartilajul IX drept) (sau la unirea liniei care trece prin spina iliacă stângă şi ombilic cu rebordul costal).

La inspir profund, ficatul coboară cu 2-3 cm; este palpabilă marginea inferioară cu ajutorul acestei manevre.

HEPATOMEGALIA

Definiţie

Hepatomegalia se defineşte palpatoriu, când marginea inferioară a ficatului este localizată la mai mult de 2 cm de rebordul costal (diagnostic diferenţial cu diafragmul coborât din emfizem) sau percutoriu când matitatea hepatică depăşeşte 14 cm ori ecografic când diametrul longitudinal la nivelul liniei medioclaviculare este mai mare de 15 cm.

Hepatomegalia este un semn cardinal, întâlnit atât în boli hepatice cât şi extrahepatice.

Hepatomegalia trebuie diferenţiată de coborârea diafragmului din emfizem, abces subfrenic sau de prezenţa unui lob anormal (Riedel, frecvent la femei).

Clasificare

Hepatomegalia poate fi difuză sau circumscrisă, după cum implică tot parenchimul hepatic sau numai porţiuni a acestuia.

Patogeneză

Replicarea celulară. O hepatomegalie difuză poate fi datorată, destul de rar, replicării hepatocitelor prin hiperplazie excesivă după o necroză extensivă sau după rezecţii hepatice parţiale. În boli sistemice hematologice, hepatomegalia apare datorită faptului că ficatul devine unul din sediile hematopoezei extramedulare. O mărire a volumului ficatului poate apărea şi prin infiltrare cu celule limfohistiocitare ca urmare a unor infecţii bacteriene sau virale.

Lărgirea structurilor celulare. Creşterea volumului celulelor sinusoidale şi a hepatocitelor se poate datora fie prin mărirea structurilor celulare (celule Kupffer, reticul endoplasmatic), fie prin stocarea unor substanţe (grăsimi, glicogen, colesterol, fier, cupru, mucopolizaharide, proteine etc.).

Lărgirea spaţiului extracelular. Staza sanghină în sinusoide şi în spaţiul Disse întâlnită în insuficienţa ventriculară dreaptă, insuficienţa tricuspidiană (hepatomegalie pulsatilă), sindromul Budd Chiari, boala veno-ocluzivă, pericardita constrictivă determină hepatomegalie. Hiperemia inflamatorie din hepatita acută virală induce creşterea dimensiunilor ficatului. Defectul de formare sau drenare a bilei sau limfei asociază hepatomegalie.

De asemenea*, mărirea volumului matricei extracelulare* prin producţie de proteoglicani, colagen, elastină etc. se poate manifesta cu hepatomegalie.

Procese înlocuitoare de spaţiu circumscrise. Orice proces înlocuitor de spaţiu de tipul chiştilor (hidatici, solitari, din boala polichistică), tumorilor benigne sau maligne (primare sau secundare) determină hepatomegalie circumscrisă sau chiar difuză.

Etiologie

Cauzele hepatomegaliei sunt diverse, fiind atât hepatice, cât şi sistemice (**Tabelul III**).

Tabel III. Cauzele hepatomegaliei

Boli hepatice inflamatorii	Hepatită acută virală Hepatită alcoolică Hepatită acută autoimună Sepsis Tuberculoză miliară Parazitoze Abces hepatic Colangită
Boli cronice hepatice	Hepatită cronică Ciroză hepatică Granulomatoze hepatice
Boli metabolice, toxice	Steatoză Porfirie Amiloidoze
Boli vasculare	Ficat de stază Insuficienţă cardiacă dreaptă Pericardită constrictivă Sindrom Budd Chiari Boală veno-ocluzivă Boli arteriale
Tumori	Tumori benigne (inclusiv chişti) Tumori maligne primare sau secundare
Boli biliare	Obstrucţie biliară Colangită primară Colestază Sindrom Byler
Boli congenitale	Boli de stocaj (hemocromatoză, Wilson, amiloidoză, glicogenoză, tirozinemia etc.) Malformaţii
Boli hematologice sistemice	Limfoame, leucemii

Elementele care trebuie considerate în descrierea unei hepatomegalii sunt: mărimea, viteza de creştere, sensibilitatea, suprafaţa, marginea, consistenţa, existenţa stigmatelor sugestive pentru o boală cronică de ficat sau una sistemică.

Diagnostic diferenţial

Variante de hepatomegalie

1. *Hepatomegalia din ciroza hepatică*: ficat mărit moderat de volum (spre sfârşitul bolii, ficatul se micşorează), nedureros, cu suprafaţă neregulată, margine ascuţită, consistenţă fermă şi mobil cu mişcările respiratorii.

Stigmatele cutaneo-mucoase sugestive pentru ciroza hepatică întăresc diagnosticul.

2. *Hepatomegalia tumorală*

2.a. Hepatomegalia din cancerul primitiv hepatic: mărire parţială sau globală importantă şi rapidă a ficatului, consistenţă dură, suprafaţă neregulată, de regulă dureroasă (posibil şi nedureroasă), aproape fixă cu mişcările respiratorii; un suflu prehepatic poate fi uneori ascultat.

2.b. Hepatomegalia din cancerul hepatic secundar, metastatic: creşterea rapidă, în general globală a ficatului, dureroasă, cu suprafaţa neregulată, consistenţa dură; semnele tumorii primare sunt uneori evidente.

2.c. Hepatomegalia din tumorile benigne este în general izolată, nedureroasă, creşte foarte lent, suprafaţa ficatului este neregulată, de consistenţă variabilă şi rămâne mobilă cu mişcările respiratorii.

2.d. Hepatomegalia din chistul hidatic: izolată, variabilă ca dimensiuni, nedureroasă, suprafaţă netedă, senzaţie de elasticitate la palpare.

2.e. Hepatomegalia din abcesul hepatic: moderată sau voluminoasă, frecvent localizată la lobul drept, foarte dureroasă şi asociată cu stare septică.

3. Hepatomegalia de stază

3.a. Hepatomegalia din staza biliară este variabilă ca dimensiuni, nedureroasă, netedă, regulată, fermă sau dură şi asociată cu icter.

3.b. Hepatomegalia din staza venoasă este variabilă ca dimensiuni (cu creştere şi scădere în acordeon în funcţie de controlul afecţiunii răspunzătoare), globală, dureroasă spontan şi la palpare, consistenţă elastică, asociată cu reflux hepato-jugular.

4. Hepatomegalia de stocaj este variabilă ca volum, nedureroasă, netedă, fermă şi asociată cu semnele bolii de bază.

Examenele paraclinice indicate pentru diagnosticul diferenţial al unei hepatomegalii sunt biochimice, hematologice, imunologice şi imagistice. În ceea ce priveşte tehnicile imagistice se începe cu ecografia (precizează cu certitudine hepatomegalia, caracterul difuz sau circumscris, structura omogenă sau neomogenă, formaţiuni înlocuitoare de spaţiu, staza biliară sau venoasă etc.), urmând, după caz, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică, angiografia. Dacă diagnosticul nu este elucidat se poate apela la laparoscopie diagnostică sau puncţie biopsie hepatică.

Lecturi recomandate

1. Stanciu C, Trifan Anca, Ionescu DL. *Curs de semiologie medicală. Aparatul digestiv*. Ed Junimea, Iaşi, 2002: 149-230.
2. Michael P Curry, Bonder A. Hepatomegaly: Differential diagnosis and evaluation. UpToDateJan 2017 www.uptodate.com/contents/hepatomegaly-differential-diagnosis-and-evaluation.

HEPATITELE CRONICE

Anca TRIFAN, Carol STANCIU, Camelia COJOCARIU, Ana-Maria SÎNGEAP

Definiţie: *Hepatitele cronice* (HC) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni cu o varietate de etiologii, patogeneză, grad de activitate, stadiu de evoluţie dar cu un tablou histologic asemănător constituit din infiltrate limfo-plasmocitare cu grade diferite de necroză hepatocitară focală, periportală, zonală, confluentă cu sau fără fibroză, care evoluează de cel puţin 6-12 luni. Mai simplu, hepatita cronică poate fi definită ca o reacţie inflamatorie cronică a întregului ficat care poate evolua atât spre vindecare vicioasă (fibroză) cât şi spre ciroză hepatică.

Clasificarea hepatitelor cronice se face după mai multe criterii:

I. ***Etiologie***: a) HC virale (B; C; D); b) HC toxică (alcool, medicamente, produse chimice); c) HC autoimună; d) HC metabolice (steatohepatita nonalcoolică, Wilson, hemocromatoză, deficit de alfa 1-antitripsina, a-betalipoproteinemia etc); e) HC criptogenetice.

II. ***Activitate necroinflamatorie*** (scor HAI, Knodell-Ishak, METAVIR – **Tabel I**) evaluată prin examen histologic al fragmentului hepatic obţinut prin PBH. Gradul de activitate necroinflamatorie exprimă următoarele elemente: necroza periportală, pierderea integrităţii membranei limitante (aşa-numita *piece-meal necrosis*), prezenţa şi gradul necrozei confluente, care uneşte structurile vasculare formând punţi (*bridging necrosis*), gradul de necroză focală, inflamaţia portală. În scorul de activitate este cuprins şi elementul care descrie stadiul, *fibroza.* Pentru clinicianul care nu are acces întotdeauna la examenul histologic, parametrii biochimici care pot furniza informaţii asupra activităţii sunt: creşterea transaminazei glutamat piruvică (TGP), transaminazei glutamat oxalacetică (TGO), glutamat dehidrogenazei (GDH), creşterea gamma globulinelor, imunoglobulinelor, indicele de Rittis.

III. ***Stadiul afecţiunii***, etapa de evoluţie a afecţiunii, se măsoară prin fibroză. Fibroza, când este prezentă, poate fi periportală, în formă de punţi (*bridging*) porto-portale sau porto-centrale, precum şi la nivelul capsulei lui Glisson.

În această clasificare, evaluarea histologică, scorul necro-inflamator (1-3) măsoară evolutivitatea bolii, iar scorul de stadiu (fibroză sau remodelare) măsoară progresia realizată de boală.

Tabel I. Scorul de activitate histologică HAI (Knodell-Ishak) şi al fibrozei

Elementul histologic	Severitatea	Scorul
1. Necroză periportală, inclusiv *piecemeal necrosis* (PN) şi /ori *bridging necrosis (BN)*	Absentă PN discretă PN moderată PN marcată PN moderată+BN PN marcată+BN Necroză multilobulară	0 1 3 4 5 6 10
2. Necroză intralobulară	Absentă Discretă Moderată Marcată	0 1 3 4
3. Inflamaţie portală	Absentă Discretă Moderată Marcată	0 1 3 4
4. Stadiul fibrozei	Absentă Fibroză periportală discretă *Bridging fibrosis* porto-portală Ciroză	0 1 3 4 scor maxim=22

În funcţie de scorul stabilit hepatita cronică este diagnosticată astfel:
- minimă-scor 1-3;
- uşoară-scor 4-8
- moderată-scor 9-12
- severă-scor 13-18.

Un scor mai simplu de aplicat, larg acceptat mai ales în evaluarea hepatitelor virale este scorul METAVIR prezentat în **Tabelul II**. În aceată evaluare stadiul 4 este asimilat cirozei hepatice, F0 absenţei fibrozei şi stadiile mai mari ca F2 indică fibroza avansată.

Evaluarea histologică şi stabilirea stadiului fibrozei are rol important în evaluarea urgenţei sau, mai rar astăzi, în stabilirea indicaţiei tratamentului în hepatitele virale.

Un rezultat histologic trebuie încadrat în tabloul clinic al pacientului şi judecat ca atare. Nu trebuie uitat că biopsia reprezintă evaluarea unui moment şi a unei regiuni limitate din ficat şi că pot exista variaţii foarte mari de la o regiune a ficatului la alta.

Tabel II. Scor METAVIR

Stadiul fibrozei	**Aspect histologic**
F0	Absenţa fibrozei
F1	Fibroză portală fără septe (fibroză în punţi)
F2	Numeroase septe fibroase (fibroză în punţi)
F3	Fără ciroză
F4	Ciroză
Gradul activităţii	
A0	Fără inflamaţie
A1	Activitate necrotico-inflamatorie mică
A2	Activitate necrotico-inflamatorie moderată
A3	Activitate necrotico-inflamatorie severă

O terminologie mai bine cunoscută clinicianului, intrată în practică de mai multe decade este: a) hepatită minimă; b) hepatită cronică persistentă cu variantele: 1) hepatită cronică lobulară şi 2) hepatită cronică septală; c) Hepatită cronică activă cu două tipuri: A. cu evoluţie moderată şi B. cu evoluţie severă. Această clasificare are drept criteriu de bază tot histologia. Are avantajul că este folosită de o perioadă mai lungă de timp şi s-au putut face corelaţii clare cu tabloul clinic, biochimic şi mai ales cu evoluţia bolii.

Hepatita cronică persistentă (HCP) se caracterizează histologic prin infiltrat inflamator format din mononucleare localizat în spaţiul port; membrana limitantă este integră şi nu există prelungiri ale procesului inflamator în lobul, hepatocitele pot fi aşezate în piatră de pavaj (aspect care sugerează regenerarea), fibroza este absentă sau minimă, periportală. Bolnavii sunt a- sau paucisimptomatici (astenie, anorexie, greaţă), examenul fizic este normal sau se observă hepatomegalie moderată şi stigmatele cutaneo-mucoase de boală hepatică cronică lipsesc. Nivelul transaminazelor este normal sau uşor crescut. Evoluţia bolii spre un grad mai mare de activitate sau ciroză este considerată puţin probabilă pentru hepatitele de alte etiologii decât virale. În cazul HC virale, în special virală C, evoluţia spre ciroză nu poate fi considerată imposibilă. HCP primeşte în scorul HAI atributul de activitate minimă sau uşoară iar pentru stadiu (fibroză) 0 sau 1. Varianta de *hepatită cronică lobulară* prezintă în plus faţă de descrierea anterioară foci de inflamaţie şi necroză în lobul, care îi atribuie o componentă lobulară. Tabloul clinic şi biochimic este asemănător cu cel descris anterior; poate prezenta pusee de activitate cu creşterea bruscă a transaminazelor şi agravare tranzitorie a histologiei. În clasificarea HAI ar fi numită ca activitate uşoară sau moderată, iar ca stadiu 0 sau 1 (fibroză absentă sau minimă). Evolutivitatea este similară cu a formei deja descrise.

Hepatita cronică activă (HCA) este recunoscută ca un proces evolutiv, cu necroză hepatică, portală/periportală continuă, inflamaţie lobulară şi necroză.

Histologic se descriu: infiltrat inflamator în spaţiu port, dar şi cu extensie în lobul; distrugerea hepatocitelor situate la periferia lobulului, erodarea membranei limitante formând aspectul de piece-meal necrosis (PN); septuri fibroase care pornesc din spaţiul port spre lobul, izolând insule de parenchim; aspecte regenerative cu hepatocite în rozete şi pseudolobuli; bridging–necrosis (BN) (în formele cu severitate mai mare), fibroză (2,3). Este de remarcat că cel puţin 10% din cei cu HCA au la momentul diagnosticului arii care se încadrează în diagnosticul de ciroză. Tabloul clinic al pacienţilor cu HCA poate fi şters dar marea majoritate au cel puţin astenie, uneori semne de hipertensiune portală, stigmate cutanate, transaminazele tind să fie mai mari şi hiperbilirubinemie. Evoluţia spre ciroză este frecventă mai ales la cei cu BN şi fibroză extensivă. Scorul HAI este la acest tip între uşor şi sever cu fibroză 1-4.

Diagnosticul

Tabloul clinic poate fi şters, pacientul având HC cu o evoluţie asimptomatică şi să fie diagnosticat fortuit. Alteori evoluţia este simptomatică, pe primul plan situându-se astenia, jenă în hipocondru drept, stare generală influenţată, anorexie, intoleranţă la unele alimente, meteorism. Simptomele sunt nespecifice. Examenul fizic evidenţiază stigmatele cutaneo-mucoase sugestive pentru hepatopatie cronică, hepatomegalie. Episoadele de intensificare a activităţii se asociază cu icter.

Examenele de laborator. Testele biochimice uzuale indică valori crescute ale TGP, TGO, GDH, gamaglutamil transferazei (GGT), fosfatazei alcaline (FA) (ultimele două în formele colestatice); colinesteraza serică este scăzută, gamma globulinele crescute. Creşterea transaminazelor corespunde activităţii inflamatorii, iar a gamma globulinelor cu activitatea mezenchimală şi fibroza. La acest stadiu se poate preciza doar existenţa unei hepatite cronice dar nu şi etiologia. Trebuie efectuaţi markerii virusologici (treaptă de treaptă), imunologici, etc.

Histologia prin puncţie biopsie sub control laparoscopic (rar posibilă, dar cu sensibilitate şi specificitate de 98% faţă de 75% când fragmentul este obţinut percutan) este utilă pentru încadrarea afecţiunii şi poate da indicaţii asupra etiologiei.

Evaluarea *non-invazivă a fibrozei hepatice* face parte integrantă din evaluarea pacientului cu boală hepatică cronică. Există diverse formule matematice care utilizează teste serologice (cel mai folosit în Europa este Fibrotestul, cel mai ieftin este testul APRI) şi metode care au la bază măsurarea rigidităţii (sau elasticităţii) hepatice, care în mod logic este proportională cu fibroza (cea mai cunoscută fiind metoda care utilizează un aparat dedicat-Fibroscan). Aceste metode practice au înlocuit în peste 95% din cazuri puncţia biopsie hepatică.

Examenele imagistice, cu excepţia unor cazuri selecţionate când colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) poate fi utilă (colangită sclerozantă), nu sunt valoroase în diagnosticul HC. Totuşi, ecografia se utilizează de rutină pentru afecţiuni colestatice, excluderea cirozei hepatice, a formaţiunilor expansive şi ca metodă de supraveghere pentru diagnosticul precoce a unui cancer hepatocelular.

Evoluţia naturală şi prognosticul depind de etiologie, gradul de activitate (în particular necroza hepatocitară), disponibilitatea unui tratament, vârste extreme. HC evoluează spre ciroză (2% pe an), cu o frecvenţă de 15-20% la 5 ani de evoluţie. Există şi remisiuni spontane cu vindecare vicioasă (fibroză).

O complicaţie notabilă a HC, mai ales virale, este cancerul hepatocelular, care apare cu o incidenţă de 3-5%/an. Nu este obligatorie trecerea prin stadiul de ciroză pentru apariţia cancerului.

I. HEPATITELE CRONICE VIRALE

Marea majoritate a HC sunt de etiologie virală; virusurile hepatitice B, D şi C reprezintă principalii factori etiologici ai acestei afecţiuni. Principalele virusuri hepatitice sunt prezentate în **Tabelul III.**

Tabel III. Virusurile hepatitice

Virus/ parametru	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Genom	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Familie	Picorna	Hepadna	Flavi	Viroid	Calici
Incubaţie (zile)	15-45	30-180	15-150	30-180	15-60
Transmisie	fecal-oral	sânge, salivă	sânge, salivă	sânge	fecal-oral
Episod acut	funcţie de vârstă	sever, mediu	minim, mediu	mediu, sever	mediu
Dg. episod acut	IgM anti-VHA	IgM anti-HBc AgHBs ADN-VHB	Ac anti-VHC ARN-VHC	IgM-antiVHD	IgM-antiVHE
TGP (episod acut)	800-1000	1000-1500	300-800	1000-1500	800-1000
Vaccin	da	da	nu	nu	nu
Cronicitate	nu	da	da	da	nu
Tratament	simptomatic	antiviral (interferon, lamivudină, adefovir)	antiviral (interferon, ribavirină)	simptomatic, antiviral(?)	simptomatic

1. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Definiţie. Hepatita cronică virală B este forma de hepatită cronică cauzată de infecţia cronică cu virusul B certificată de prezenţa mai mult de 6 luni a AgHbs în ser.

Epidemiologie. În lume există peste 300 milioane de pacienţi cu infecţie cronică cu VHB şi se consideră că anual circa 1 milion decedează din cauza consecinţelor infecţiei cronice. Odată cu introducerea campaniei de vaccinare şi controlul atent al produselor de sânge se speră că prevalenţa acestei infecţii va scădea. În România, prevalenţa este medie, fiind evaluată la circa 6%. Vaccinarea la naştere şi screening-ul gravidelor este generalizat în ţara noastră, măsuri care în mod logic vor duce la micşorarea drastică a prevalenţei.

Transmiterea infecţiei este posibilă pe cale *verticală* de la mamă la nou-născut (modalitate frecventă în zone cu mare prevalenţă) şi *orizontală* prin produse de sânge contaminate, contact sexual, contact intim între persoane (mai ales copii) prin plăgi, tăieturi minime, tatuaje în mediu necontrolat, utilizarea în comun a acelor (utilizatorii de droguri) etc. Hepatita acută este în general autolimitată. Riscul de cronicizare a infecţiei este de peste 90% la copii

născuţi din mame AgHBe+ (care nu au primit profilaxie imediată la naştere), circa 30% la copii infectaţi sub 5 ani şi mai puţin de 5% la adult. Un răspuns imunologic deficitar favorizează cronicizarea sau reactivarea unei infecţii virale B oculte.

Diagnosticul serologic al infecţiei cu VHB. Evoluţia markerilor virali la un pacient

La primul contact cu VHB, o persoană anterior sănătoasă dezvoltă o hepatită acută, după care în câteva săptămâni elimină antigenul din ser complet. Elementul cheie în *clearance*-ul viral este producerea anticorpilor; cu cât mai florid este atacul iniţial cu atât mai mic este riscul de cronicizare.

La un nou născut care are sistem imun imatur sau la o persoană cu imunitate deprimată (tratament cu imunosupresive, chimioterapie)apare o situaţie specială numită toleranţă imună care permite prezenţa unei cantităţi mari de ADN-VHB şi AgHBe fără producerea unui răspuns imunologic şi fără apariţia injuriei hepatice (transaminaze normale, histologic eventual hepatită cronică uşoară sau moderată). Pe măsură ce copilul creşte şi sistemul imun se maturizează, uneori în adolescenţă sau chiar mai târziu, apare etapa de *clearance* imunologic: ADN VHB diminuă în ser, AgHBe persistă, sunt prezentate la suprafaţa hepatocitelor antigene diverse, în principal AgHBe; se produce o agravare rapidă a inflamaţiei hepatice. Într-unul din "atacurile imune" asupra virusului caracterizat prin acutizarea hepatitei cronice, uneori simptomatică, se poate produce seroconversia în sistemul AgHBe cu pierderea AgHBe şi apariţia Ac antiHBe, moment în care infecţia devine tăcută, ADN VHB este scăzut sau chiar nedetectabil, AgHBe absent, Ac antiHBe prezenţi şi riscul de agravare sau cancer hepatocelular (CHC) mic. Mai multe episoade de acest tip pot surveni, fiecare lăsând în urmă sechelele încercărilor de curăţare a virusului, care se traduc histologic prin inflamaţie, fibroză, distrugerea arhitecturii normale.

Evaluarea virusologică. Markerii virali şi semnificaţia acestora

Antigenul HBs (AgHBs) cunoscut la începuturi drept „antigenul Australia" este prima proteină componentă a virusului hepatitic B descoperită şi care şi-a dovedit permanent importanţa pe parcursul jumătăţii de secol scurse de la identificarea sa. Este depistat în ser la circa 4 săptămâni (1-9 săptămâni) de la expunerea la virus, iar *persistenţa sa în ser la peste 6 luni* de la prima identificare semnează diagnosticul de *infecţie cronică*. Mai mult, ultimii ani au relevat noi semnificaţii ale AgHBs. Acest marker, determinat calitativ, este şi astăzi universal acceptat ca marcă a infecţiei virale, iar seroconversia în sistemul HBs cu pierderea AgHBs şi apariţia Ac anti-HBs reprezintă scopul terapeutic primar, cel mai apropiat de rezoluţia hepatitei.

Tabel IV. Spectrul tablourilor serologice în hepatita virală B

AgHbs	Anti-HBs	Anti-HBc	Ag HBe	AntiHBe	Semnificaţie	Infecţio-zitate
+	-	IgM	+	-	Infecţie acută,	+++
+	-	IgG	+	-	Infecţie cronică	+++
+	-	IgG	-	+	Infecţie acută-tardiv sau cronică	+
+	+	+	+/-	+/-	1.AgHBs de un tip şi heterotopic antiHBs 2.proces seroconversie AgHbs la anticorpi antiHBs (rar)	-
-	-	IgM	+/-	+/-	infecţie acută (fereastra)	+
-	-	IgG	-	+/-	1.purtător AgHbs cu titru scăzut	-
-	+	IgG	-	+/-	2.martor infecţie veche vindecată vindecare infecţie veche	
-	+	-	-	-	imunizare prin vacci-nare sau vindecare infecţie	-

Pe lângă determinarea calitativă a AgHBs, ultimii ani încearcă să impună în evaluarea obligatorie a pacientului cu hepatită B determinarea cantitativă a AgHBs. Determinarea calitativă a AgHBs în ser determină antigenul provenit din trei tipuri de elemente existente: AgHBs din virioni, din particulele sferice sau din filamentele sintetizate în exces care nu sunt încorporate în virioni şi care par a avea rol în manipularea sistemului imun al gazdei. Determinarea cantitativă a AgHBs este astăzi posibilă printr-o metodă standardizată, automată, reproductibilă, relativ ieftină (mai puţin de 10% din preţul ADN VHB). Determinarea cantitativă a AgHBs în diferite tipuri de pacienţi a demonstrat o dinamică importantă a acestui marker în funcţie de stadiul bolii; nivelul total al AgHBs scade progresiv de la stadiul de imunotoleranţă la stadiul de replicare joasă. Nivelul AgHBs sub o valoare de 1000 ui/ml combinat cu ADN VHB< 2000 UI/ml reprezintă metoda de identificare a purtătorilor inactivi cu cea mai mare acurateţe (94,3% acurateţe diagnostică, 91,1% sensibilitate, 95,4% specificitate, 87,9% valoare predictivă pozitivă şi 96,7% valoare predictivă negativă) similară cu monitorizarea pe termen lung. Importanţa determinării cantitative a AgHBs este demonstrată mai ales pentru predicţia răspunsului la terapia antivirală; scăderea cu >1 log a AgHBs în timpul

tratamentului cu Peginterferon în cazul pacienţilor cu hepatită cronică virală B (HCVB) cu AgHBe- şi o valoare sub 10ui/ml la sfârşitul tratamentului este puternic asociată cu pierderea AgHBs la 3 ani de la finalizarea terapiei. De asemenea, scăderea precoce a AgHBs în timpul tratamentului cu interferon pegilat este asociată cu răspuns virusologic susţinut (RVS), definit ca ADN VHB nedetectabil la 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Pe de altă parte o scădere de mai puţin de 0,5 log şi respectiv 1 log la 12 şi 24 săptămâni în timpul tratamentului antiviral are o valoare predictivă negativă pentru RVS de 92% respectiv 97%. Analiza nivelului ADN VHB în timpul terapiei cu Peginterferon la responderi şi non-responderi a indicat că nu există diferenţe între dinamica viremiei în cele două situaţii care să prezică lipsa răspunsului. Utilizarea combinată a scăderii ADN VHB şi a nivelului cantitativ al AgHBs este indicată în unele studii cu valoare predictivă negativă de 100%. În cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv o valoare a AgHBs de <1500ui/ml după 12 săptămâni de terapie cu interferon pegilat este sugerată ca factor de prognostic pentru pierderea AgHBe mai puternic decât declinul logaritmic. Un aspect care promite chiar mai mult este posibilitatea susţinută de unele studii că ar exista o proporţionalitate între nivelul AgHBs şi ccc ADN VHB.

Ac anti-HBs indică fie trecerea prin infecţie şi vindecarea cu protecţie contra VHB, fie o vaccinare eficace. Apariţia Ac anti-HBs şi seroconversia în sistemul HBs reprezintă rezultatul cel mai apropiat de vindecarea hepatitei B utilizând tratamentele actuale.

Ac anti-HBc totali indică o infecţie prezentă sau trecută, fără indicii asupra faptului dacă pacientul mai este infectat şi asupra perioadei în care a avut loc infecţia. Apar la debutul simptomatologiei unei hepatite acute VHB şi rămân toată viaţa chiar dacă s-a produs seroconversia în sistemul HBs.

IgM anti-HBc indică infecţie recentă (< 6 luni) şi sunt utili pentru diferenţierea infecţiei acute de cronice fiind utilizaţi ca markeri de depistare a unei infecţii acute cu virus B.

AgHBe este un produs secretat la nivelul nucleocapsidei virusului B şi se depistează în ser atât în hepatita acută cât şi în cea cronică. Indică prezenţa replicării virale şi se corelează cu concentraţii ridicate de virus. Absenţa sa nu semnifică obligatoriu replicare absentă. În cazul apariţiei mutaţiei precore virusul se replică fără să secrete AgHBe.

Ac anti-HBe sunt produşi de sistemul imun temporar în timpul infecţiei acute sau după un puseu de replicare virală în cursul infecţiei cronice. Seroconversia în sistemul HBe este un predictor pentru clearance-ul pe termen lung al VHB la pacienţii aflaţi în tratament antiviral şi indică niveluri reduse de ADN VHB.

ADN VHB seric (încărcătura virală, viremia) este un marker important ce caracterizează statusul pacientului (replicativ, non-replicativ), stabileşte împreună cu alţi factori indicaţia de tratament antiviral şi furnizează elemente pentru prognostic. Datele provenite din studii prospective largi indică faptul că un ADN VHB mai mare de 10^4 copii/ml este un predictor pentru riscul de

progresie spre ciroză hepatică şi cancer hepatocelular, independent de statusul HBe, nivelul transaminazelor sau genotipul viral. Controlul replicării virale este asociat cu o şansă crescută de pierdere a AgHBe, îmbunătăţire histologică şi micşorarea numărului de decompensări. În cursul tratamentului antiviral, evaluarea precoce a ADN VHB permite identificarea eşecului terapeutic (datorat lipsei de complianţă sau apariţiei rezistenţei). Riscul rezistenţei este practic absent dacă ADN VHB este sub 10^3 copii/ml şi creşte dacă viremia este peste această valoare la săptămânile 12 şi 24 în timpul tratamentului.

Viremia bazală reprezintă nivelul ADN VHB cu 24 h înainte de începerea tratamentului antiviral. Această valoare este în general diferită de cea obţinută la prima evaluare a pacientului; în special la pacienţii cu AgHBe-, valorile viremiei fluctuează şi este obligatorie pentru judecarea eficacităţii tratamentului antiviral o viremie bazală corectă.

ADN VHB ccc (ADN covalent circular închis) este forma de ADN viral existentă în nucleii celulelor hepatice infectate, care persistă şi după terapiile antivirale eficace, chiar la pacienţii cu seroconversie în sistemul HBs fiind răspunzătoare de reactivările virale. ADN ccc poate fi cuantificat prin metode invazive, în specimenele bioptice. Valoarea cantitativă scade de la fazele de toleranţă imună, la cele de purtător inactiv; nu există o relaţie de directă proporţionalitate cu ADN VHB din ser. Studii recente au indicat o corelaţie bună cu valoarea cantitativă a AgHBs, care este sugerat ca un marker surogat pentru ccc ADN VHB.

Genotipul. Virusul B este clasificat în 8 genotipuri (A-H). Apartenenţa la un anumit genotip caracterizează evoluţia afecţiunii: în Asia, genotipul C este asociat cu risc de reactivare, progresie şi de apariţie a hepatocarcinomului mai mare decât genotipul B, în Europa genotipul D este asociat cu boală mai activă, în Alaska genotipul F este corelat cu un risc mai mare de cancer hepatocelular, genotipul B este asociat cu seroconversia în sistemul HBe la o vârstă mai tânără decât genotipul C. Răspunsul la interferon scade progresiv de la genotipul A la D. În practica de rutină genotiparea nu este recomandată, rolul genotipului pentru stabilirea riscului progresiei şi şansei de răspuns la tratament nefiind deocamdată larg acceptată. Se presupune însă, că următorii ani vor impune genotiparea obligatorie în evaluarea fiecărui pacient cu HCVB.

Markerii rezistenţei virale sunt disponibili pentru identificarea apariţiei mutaţiei/mutaţiilor specifice care induc rezistenţă înainte de creşterea nivelului ADN VHB; identificarea precoce a rezistenţei are importanţă în special în cazul pacienţilor cu ciroză hepatică la care este recomandată pentru evitarea reactivărilor virale şi a episoadelor hepatitice.

Istoricul natural al hepatitei B, aşa cum s-a specificat anterior, se caracterizează printr-o succesiune de faze, nu neapărat successive, care exprimă procesul dinamic de interacţiune permanentă între virus şi răspunsul imun al gazdei. Noul ghid European (EASL 2017) încearcă să diferenţieze *infecţia*

virală B de *hepatita cronică virală B* şi foloseşte o nouă nomenclatură pentru aceste faze:

1. *Infecţia virală B AgHBe pozitivă* (denumită anterior *etapa de toleranţă imună*) este caracterizată de AgHBe pozitiv, nivel de replicare foarte înalt (viremie mare de ordinul sutelor de milioane sau miliarde de UI), valori normale ale transaminazelor, inflamaţie minimă sau complet absentă, lipsa riscului imediat de progresie a bolii dar deja se pot identifica modificări iniţiale specifice carcinogenezei (expansiunea clonală a hepatocitelor). Această fază caracterizează subiecţii infectaţi perinatal sau în primii ani de viaţă şi este extrem de contagioasă. Şansa de eliminare spontană a AgHBe este mică. Ghidurile terapeutice nu recomandă terapia antivirală în acest stadiu.

2. *Hepatita cronică cu AgHBe pozitiv (denumită anterior Etapa de reactivitate imună sau clearance imun cu AgHBe pozitiv)* este etapa când sistemul imun recunoaşte hepatocitul infectat şi reacţionează imun şi se caracterizează prin menţinerea AgHBe pozitiv, dar printr-o scădere a valorilor ADN VHB (care fluctuează) faţă de faza precedentă, valori fluctuante ale transaminazelor sau crescute, activitate necroinflamatorie moderată sau severă, risc de progresie a bolii. Această fază poate apărea după ani de imunotoleranţă în cazul copiilor sau rapid la cei infectaţi ca adulţi. Şansa de seroconversie în sistemul HBe este mare, iar acest fenomen încheie această etapă. În această fază se recomandă iniţial 3 luni de monitorizare, permiţând astfel sistemului imun să folosească şansa de a elimina AgHBe sau uneori chiar şi a AgHBs. Dacă acest fenomen nu se produce sau tabloul clinic şi biochimic indică fenomene de insuficienţă hepatică se indică tratament antiviral.

3. *Infecţia cronică AgHBe negativ (denumită anterior etapa de „purtător inactiv de AgHBs")* sau control imun poate urma fazei anterioare şi se caracterizează prin ADN VHB persistent nedetectabil sau jos, sub 2000 UI/ml şi valori persistent normale ale transaminazelor. Riscul de progresie a bolii este mic dar nu absent şi se recomandă monitorizare la 3-6 luni a transaminazelor şi ADN VHB cel puţin 1 an, precum şi a fibrozei (metode non-invazive: Fibroscan sau teste serologice de tipul Fibromax). La cei cu viremia constant detectabilă se poate recomanda evaluarea fibrozei şi activităţii prin puncţie biopsie hepatică pentru a avea certitudinea lipsei de activitate. După ani de control imun cu absenţa replicării apare şansa eliminării spontane a AgHBs, cu o rată de 1-3%/an. În această etapă nu se recomandă tratament antiviral. Mulţi pacienţi rămân în această fază mulţi ani sau toată viaţa. Uneori reactivarea virală se produce în condiţii de scădere abruptă a imunităţii sub tratamente biologice (Adalimumab, Infliximab, chimioterapie), situaţie în care se pune problema tratamentului antiviral pentru evitarea inducerii replicării virale.

4. *Hepatita cronică AgHBe negativă* poate urma imediat etapei de seroconversie în sistemul Hbe sau să apară după ani de inactivitate. Se caracterizează prin reactivări periodice cu fluctuaţii ale ADN VHB, transaminazelor şi activităţii histologice. Pacienţii au AgHBe negativ şi sunt infectaţi predominant cu virioni cu mutaţie în sistemul *precore* care îi face să nu mai exprime

AgHBe. Rata de progresie a fibrozei cu apariţie a cirozei hepatice, a decompensărilor şi a cancerului hepatocelular este importantă în această etapă. Hepatita AgHBe negativă este dificil de diferenţiat de faza anterioară de inactivitate, care este de altfel benignă ca evoluţie. Monitorizarea frecventă a ADN VHB şi a transaminazelor este mandatorie pentru a nu interpreta ca lipsă de risc de progresie o hepatită cronică AgHBe negativă surprinsă într-un moment de inactivitate. De remarcat că la un pacient cu AgHBe negativ şi Ac antiHBe prezenţi poate reapărea AgHBe şi coexista cu anticorpii. În această fază se recomandă tratament antiviral.

5. *Faza Ag HBs negativă.* O minoritate dintre pacienţi reuşesc într-un puseu de reactivare imună viguros să elimine AgHBs, situaţia cea mai apropiată în realitate de vindecare. În această *etapă de AgHBs negativă* pacientul se caracterizează prin AgHBs negativ, Ac antiHBc pozitivi, posibil Ac antiHBs, cu ADN VHB nedetectabil în ser, dar poate fi detectabil în ficat la niveluri joase. Eliminarea AgHBs se asociază cu prognostic mai bun cu risc scăzut de ciroză hepatică; dacă eliminarea AgHBs s-a produs după apariţia cirozei riscul de hepatocarcinom rămâne şi necesită supraveghere toată viaţa. Prezenţa infecţiei oculte în această fază cu ADN VHB detectabil la nivel hepatic poate fi relevantă clinic deoarece permite reactivarea virală la cei imunosupresaţi sau sub tratament imunosupresor.

Tabloul clinic al pacientului cu hepatită cronică B variază de la cel asimptomatic la cel sever şi polimorf din ciroza hepatică constituită. Cu excepţia bolnavilor care dezvoltă hepatită cronică ca urmare a unui episod cunoscut de hepatită acută nerezolvat, restul au debut insidios cu instalarea progresivă a asteniei, hepatalgiilor de efort, inapetenţei, sindromului dispeptic bilios, subicterului sau icterului cu evoluţie ondulantă cu exacerbări repetate ale simptomelor care coincid cu replicare virală şi hepatocitoliză. Uneori, aceste exacerbări sunt corelate cu seroconversia în sistemul HBe (atât în sensul dispariţiei AgHBe cu apariţia Ac-HBe cât şi în sens invers). Alţi factori responsabili de exacerbări sunt suprainfecţia cu virus D sau C sau chiar un episod de hepatită acută A sau E. O varietate de manifestări extradigestive pot apărea în cursul infecţiei cu VHB care trebuie să ridice suspiciunea unei hepatite. Aceste manifestări (**Tabel V**) pot apărea în absenţa unei boli hepatice manifeste şi pot părea afecţiuni independente. Marea majoritate a acestor afecţiuni se datorează complexelor imune circulante.

Examenele de laborator variază de la un pacient la altul; pot fi normale sau transaminazele, beta1 şi gamma-globulinele pot fi crescute moderat (mai puţin de 2xN). Ac anti fibră musculară pot fi prezenţi în titru scăzut. Ac antimitocondriali sunt absenţi. ADN viral poate avea valori variate, semnificaţia fiind discutată mai sus. Ecografia poate evidenţia un ficat normal sau unul neomogen cu semne de hipertensiune portală sau prezenţa unei formaţiuni expansive sugestive în context pentru hepatocarcinom. La pacienţii cu biochimie normală se recomandă supravegherea. Histologia prin biopsie hepatică încadrează boala

într-un scor, stadiu de activitate şi boală. Furnizează şi elemente specifice etiologiei: prezenţa Ag HBs prin evidenţierea celulelor ”ground glass” în coloraţii cu orceină sau a AgHBc prin imunoperoxidază.

Tabel V. Manifestări extradigestive în cadrul infecţiei VHB

Tip boală	Afecţiunea
Acute	Boala serului Panarterita nodoasă Glomerulonefrită Crioglobulinemie Acrodermatită papuloasă
Cronice	Panarterita nodoasă Glomerulonefrită Membranoasă Membranoproliferativă Mesangial-proliferativă

Ultimii ani au impus în Europa o metodă non-invazivă de evaluare a fibrozei prin teste serologice (cel mai popular test este Fibrotestul) sau prin elastometrie (Fibroscan) care au avantajul major al lipsei totale de riscuri şi al posibilităţii repetitivităţii şi urmăririi în timp.

Evoluţie. Prognostic (Fig. 1)

Un pacient purtător de Ag HBs poate rămâne în stadiu silenţios toată viaţa sau să dezvolte hepatită cronică care poate să evolueze spre ciroză hepatică cu toate complicaţiile, inclusiv cancer hepatocelular; dintre pacienţii cu hepatită cronică se selecţionează câţiva care dezvoltă cancer din acest stadiu fără a dezvolta întâi ciroza.

Prognosticul este corelat cu aspectul histologic, în special cu fibroza.

Tratament

Pacientul trebuie instruit asupra posibilei sale infecţiozităţi, asupra metodelor de micşorare a riscului şi de posibilitatea vaccinării partenerului dacă markerii serologici ai acestuia sunt negativi.

Prevenţia HC cu VHB se realizează prin vaccinare.

Măsuri generale. Este recomandat ca pacientul să-şi desfăşoare activitatea obişnuită, exerciţii fizice uşoare, cu repaus la pat doar în perioadele de exacerbare a bolii. Dieta nu trebuie restricţionată decât de intoleranţele individuale; nu există un regim hepatic. Consumul de alcool trebuie limitat. Ar fi ideal ca fumatul să fie stopat deoarece există evidenţe că fumatul ar putea creşte riscul de cancer hepatocelular.

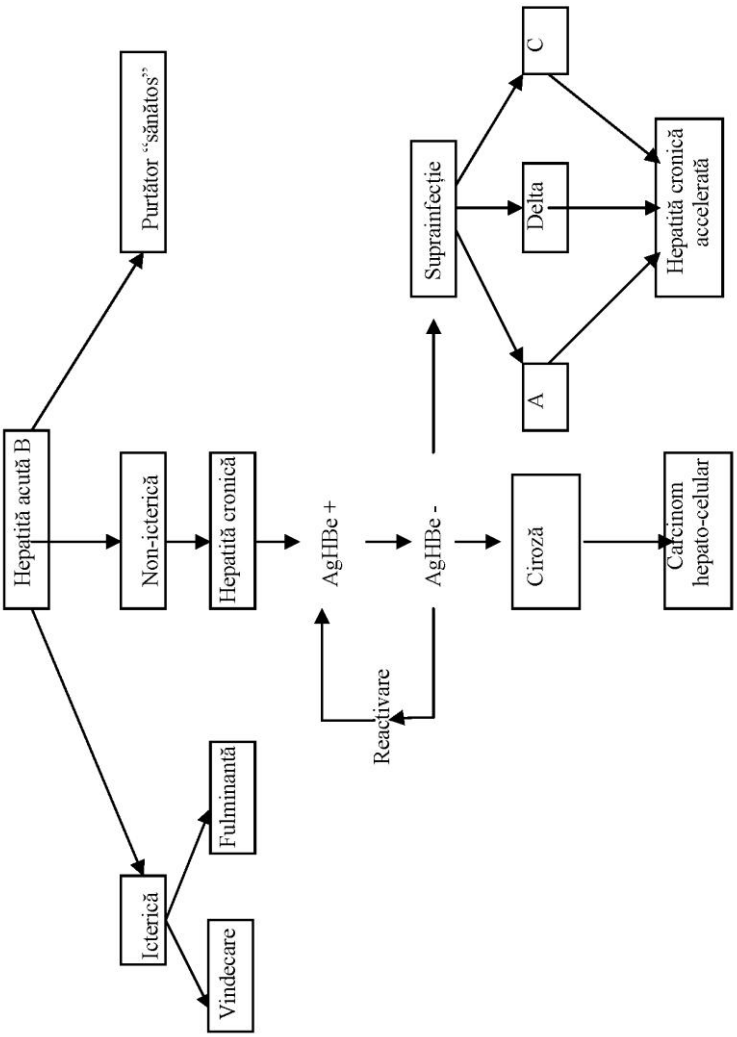


Fig. 1. Evoluţia posibilă a unui pacient infectat cu VHB

Din programul de urmărire al pacientului cu HC VHB o importanţă deosebită o are supravegherea ecografică la 3-6 luni (cu sau fără dozarea alfa-fetoproteinei) pentru evidenţierea precoce a cancerului hepatocelular.

Tratament antiviral (**Tabel VI**)

Scopul tratamentului este de a îmbunătăţi calitatea vieţii şi supravieţuirea prin oprirea progresiei spre ciroză hepatică, decompensare hepatică, cancer hepatic şi deces. Societatea Europeană de Studiu al Ficatului în ultimul ghid din 2017 formulează scopul real al terapiei astfel: 1) scopul primar al tuturor tratamentelor disponibile este inducerea supresiei susţinute a ADN VHB; 2) în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv se ţinteşte pierderea AgHBe cu sau fără apariţia Ac anti HBe, situaţie care ar reprezenta într-o mare parte a

pacienţilor control imun parţial; 3) răspuns biochimic definit prin normalizarea transaminazelor care se obţine la aproape toţi pacienţii cu supresie virală susţinută; 4) scopul optim este de a obţine pierderea AgHBs cu sau fără Ac anti-HBs, situaţie care exprimă supresie virală profundă.

Tabel VI. Răspunsul terapeutic la diversele tipuri de terapii în cazurile AgHBe pozitiv şi negativ
(după Ghidul Societăţii Europene de Studiu al Ficatului, *J Hepatol* 2012*)*

Ag Hbe POZITIV

Doză/medicaţie	**PegIFN 2a 180ug**	**PegIFN 2b 100ug**	**Lamivudina 100mg/zi**	**Telbivudină 600mg/zi**	**Entecavir 0,5mg/zi**	**Adefovir 10mg/zi**	**Tenofovir 245mg/zi**
Seroconversie Hbe (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
ADN VHB sub 60-80UI/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
Normalizarea transaminazelor (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
Pierderea AgHBs (%)	3	7	0-1	0,5	2	0	3

AgHBe NEGATIV

Doză/medicaţie	**PegIFN 2a 180ug**	**Lamivudina 100mg/zi**	**Telbivudină 600mg/zi**	**Entecavir 0,5mg/zi**	**Adefovir 10mg/zi**	**Tenofovir 245mg/zi**
ADN VHB sub 60-80UI/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Normalizarea transaminazelor (%)	19	71-79	74	78	72-77	76
Pierderea AgHBs (%)	4	0	0	0	0	0

Evaluarea răspunsului la tratament se face pe mai multe paliere: biochimic, serologic, virusologic şi histologic. Răspunsul biochimic este definit de normalizarea transaminazelor. Răspunsul serologic este definit la cei cu

AgHBe prin pierderea AgHBe şi seroconversie în sistemul HBe cu apariţia Ac antiHBe, iar pentru toţi pacienţii prin pierderea AgHBs şi seroconversia în sistemul HBs cu apariţia Ac antiHBs. Răspunsul virusologic este definit diferit în timpul tratamentului cu interferon (ADN VHB sub 2000 UI/ml sau mai mic cu 2log10 faţă de valoarea iniţială la 6 luni, sfârşitul terapiei şi 6 luni de la oprirea terapiei) şi analogi nucleoz(t)idici (ADN VHB nedetectabil la diverse momente). Răspunsul histologic este definit prin scăderea scorului de necroinflamaţie cu minim 2 puncte fără agravarea fibrozei faţă de începutul terapiei; este dificil de evaluat necesitând puncţie biopsie hepatică repetitivă. Răspunsul complet ar însemna răspuns virusologic şi pierderea AgHBs susţinut după terminarea terapiei.

Tratamentele disponibile în prezent sunt: a) interferonul alfa standard (interferon alfa 2a - Roferon, interferon alfa 2b - Intron) şi interferonul pegilat alfa 2a (Pegasys) şi alfa 2b (PegIntron); b) analogi nucleozidici: lamivudină, telbivudină şi entecavir; 3) analogi nucleotidici: adefovir şi tenofovir. Ultimele două clase sunt discutate împreună fiind medicaţie orală cu acţiune antivirală directă. Rezultatele medicaţiei în hepatita cronică B cu AgHBe pozitiv şi negativ este prezentată în **Tabelul VI**.

Indicaţia tratamentului antiviral în cazul pacienţilor cu hepatită cronică virală B a suferit modificări succesive în ultimii ani, odată cu o înţelegere mai bună a evoluţiei naturale şi sub tratament antiviral a bolii şi mai ales odată cu lărgirea medicamentelor disponibile. În 2017, societăţile ştiinţifice recomandă considerarea pentru tratament antiviral:

1) *oricărui pacient cu AgHBs prezent cu ADN VHB peste 2000 UI/ml, indiferent de statusul HBe, cu transaminaze peste limita normalului şi evidenţe de activitate necroinflamatorie hepatică moderată sau severă sau fibroză.* Ultima condiţie ar fi demonstrată ideal prin puncţie biopsie hepatică sau, mai facil acceptat de pacienţi, prin teste non- invazive (Fibroscan-ul fiind preferat). În cazul pacienţilor cu transaminaze de două ori valoarea normală şi a celor cu ciroză hepatică evidentă clinic evaluarea activităţii nu este mandatorie. Există situaţii particulare în care puncţia biopsie hepatică pentru evaluarea fidelă a histologiei hepatice trebuie serios considerată pentru a indica sau nu tratament antiviral, anume pacienţi în faza de imunotoleranţă cu vârsta de peste 30 de ani cu antecedente de cancer hepatocelular sau ciroză.

2) pacienţii cu *ciroză hepatică compensată sau decompensată cu ADN VHB detectabil,* indiferent de valoare, indiferent de nivelul transaminazelor;

3) *pacienţii cu ADN VHB peste 20.000 UI/ml şi transaminaze 2xN trebuie să primească tratament indiferent de stadiul fibrozei*;

4) *pacienţii cu infecţie virală B AgHBe pozitiv pot fi trataţi dacă sunt peste 30 de ani, indiferent de severitatea leziunilor histologice*; această indicaţie este una recent considerată datorită presupunerii că procesele de carcinogeneză hepatică sunt iniţiate chiar în faza de imunotoleranţă şi dacă la vârste de peste 30 de ani infecţia nu a trecut în alt stadiu ar trebui tratată. În România, ghidul terapeutic nu a inclus această indicaţie încă.

5) *pacienţii cu infecţie cronică VHB fie AgHBe pozitiv sau negativ cu istoric familial de cancer hepatic sau ciroză şi cei cu manifestări extrahepatice pot fi trataţi indiferent de celelalte criterii.* Nici acest tip de pacient nu este inclus încă în ghidul românesc.

Majoritatea ghidurilor terapeutice acceptă ca metodă de evaluare utilă în decizia terapeutică elastometria hepatică (Fibroscan); o valoare de peste 9kPa în cazul pacienţilor cu transaminaze de sub 5xN sau peste 12kPa la cei cu transaminaze peste 5xN se consideră fibroză severă ori ciroză.

NOTĂ: pacienţii care nu îndeplinesc criteriile pentru tratament antiviral trebuie monitorizaţi la interval scurte (3-6 luni).

Tratamentul cu interferon alfa

Interferonul-alfa (sub formă de interferon standard sau pegilat) are acţiune antivirală directă, acţiune imunomodulatoare prin amplificarea prezentării antigenelor HLA clasa I şi a procesului de distrugere a hepatocitelor infectate.

Indicaţii: pacienţii cu probe biochimice alterate şi markeri de replicare virală pozitivi asociate cu histologie sugestivă pentru HCA şi care nu au contraindicaţii pentru tratament (**Tabel VII**). Pacientul ideal (cu cele mai bune şanse de răspuns favorabil) la tratamentul cu interferon este femeie, care se află la o perioadă mai mică de 5 ani de la infecţie, are valori ale transaminazelor mari (mai mari de 100 UI/l dar sub 5xN), valori mici ale viremiei, AgHBe+, infecţia s-a produs la vârstă adultă şi nu prezintă alte noxe sau coinfecţii. Pacientul cu mici şanse la tratament are valori mici-medii ale transaminazelor (<100 UI/l), valori mari ale viremiei (sute de milioane), infecţie perinatală sau mai mult de 5 ani de la infecţie, depuneri de Fe în hepatocit, coinfecţii şi alte noxe (alcool).

Tabel VII. Contraindicaţiile tratamentului cu interferon alfa

Absolute	Ciroză hepatică decompensată (Child C) Depresii, tendinţă la suicid, epilepsie Boli autoimune Sarcină Boli extrahepatice severe (cardiace) Trombocitopenia/leucopenia (<75 000/mmc; <3000/mmc) Infecţii severe Transplant renal Cancer hepatocelular Adicţie la droguri, alcool
Relative	Ciroză hepatică decompensată Child B Ac antitiroidă+ Imunosupresie, trombocitopenie, leucopenia Pacienţi dializaţi

În prezent forma de interferon utilizată cu precădere este cea pegilată cu administrare săptămânală în doză de 180 µg pentru forma alfa 2a sau 1,5 mg/kg corp pentru alfa 2b pentru 48 săptămâni. Tendinţa actuală este de a introduce o regulă de stopare a terapiei la 3 luni dacă pacientul are factori de predicţie negativi pentru un răspuns susţinut (absenţa scăderii ADN VHB satisfăcătoare şi a AgHBs cantitativ).

În cursul tratamentului, 15% din pacienţi nu au nici un efect advers, 15% au efecte adverse serioase care determină oprirea tratamentului, iar restul au efecte adverse, dar nu atât de grave încât să determine oprirea tratamentului. Efectele adverse sunt variate (**Tabel VIII**); cele mai obişnuite sunt cele de tip pseudogripal care pot fi prevenite prin administrarea de paracetamol; cele mai severe sunt reprezentate de depresia cu tentativă de suicid. O altă problemă serioasă care apare în cursul tratamentului este exacerbarea afecţiunilor autoimune latente care nu au fost diagnosticate înaintea iniţierii interferonului (hepatite autoimune, tiroidite autoimune cu hipo- sau hiper-tiroidie); dozarea diverşilor autoanticorpi face parte integrantă din monitorizarea tratamentului. În cursul terapiei, poate apărea o creştere a transaminazelor serice (săptămâna 8-10 de tratament) care semnifică de cele mai multe ori seroconversia în sistemul HBe cu distrugerea hepatocitelor care conţin viruşi în fază de replicare. Se crede că un astfel de fenomen stă la baza decompensărilor severe care pot apărea sub terapie cu interferon la pacienţii cu ciroză hepatică. La sfârşitul tratamentului, se poate aproxima că mai puţin de 50% din pacienţi au beneficiat de pe urma acestuia (răspuns complet, parţial, susţinut sau nesusţinut).

Tabel VIII. Efectele adverse al tratamentului cu interferon alfa

Precoce	Febră, mialgii, cefalee, curbatură (sindrom pseudogripal)
Tardive	*Diverse*: oboseală, anorexie, insomnie, diaree, scădere ponderală, alopecie, mialgie, artralgie, anosmie *Hematologice* (leucopenie, trombocitopenie) *Psihiatrice* (iritabillitate, labilitate afectivă, convulsii, depresii, tendinţă de suicid, pierderea libidoului, reacţii schizoide, modificări EEG) *Infecţii* (tract urinar, respiratorii) *Endocrinlogice* (alterări ale funcţiei tiroidiene, hipercalcemie, rezistenţă la insulină) *Imunologice* (imunopatii cu anticorpi diverşi, epanşament pleural, sarcoidoză) *Medulare* (supresie medulară) *Oftalmologice* (hemoragie retiniană, modificări de vedere) *Cutanate* (necroză cutanată, agravarea lichenului plan şi a psoriazisului) *Intestinale* (boală celiacă, enterită)

Având în vedere multitudinea efectelor adverse, monitorizarea strictă a tratamentului este obligatorie:

- înaintea tratamentului: hemoleucogramă, TSH, glicemie, uree, creatinină, anticorpi antinucleari, antifibră musculară;
- în timpul tratamentului: hemoleucogramă, la săptămâna 2, 4 şi apoi lunar; TSH la 12 săptămâni, glicemie la 12 săptămâni.
- după tratament: TSH la 3 luni după tratament.

Tratamentul cu analogi nucleoz(t)idici (NUC) inhibă transcriptaza şi/sau polimeraza ADN VHB, enzime necesare pentru replicarea virală, fiind antivirale directe puternice. Dozele administrate şi efectele terapeutice se observă în **Tabelul VI**. Avantajele analogilor faţă de interferon se observă în **Tabelul IX**.

Tabel IX. Avantajele şi dezavantajele tratamentelor nucleoz(t)idice comparativ cu interferonul pegylat

Nucleoz(t)idice	**Interferon pegylat**
Administrare zilnică orală	Administrare săptămânală subcutanată
Toleranţă bună	Efecte adverse numeroase
Supresie puternică a ADN VHB	Supresie modestă a ADN VHB
Pierderea AgHBs nesemnificativă	Pierderea AgHBs 4-8%
Răspunsul terapeutic nesusţinut după întrerupere	Răspunsul terapeutic susţinut după întrerupere
Risc de rezistenţă virală	Absenţa riscului de rezistenţă virală
Durată lungă sau nedefinită de tratament	Durată finită a tratamentului
Mai ieftină în primul an (posibil la fel de scumpă pe termen lung)	Scumpă

Rezistenţa la lamivudină este cea mai mare şi mai rapid instalată dintre toţi analogii limitându-i utilizarea: se instalează la 27% din pacienţi la 1 an şi la 58% după 2 ani de terapie. Aceasta apare datorită mutaţiilor apărute în zona YMDD; viruşii mutanţi au rezistenţă la lamivudină, dar replicarea lor este deficitară, rămânând totuşi patologici şi putând fi sursa unor reactivări ale bolii. Rezistenţa la entecavir şi tenofovir este sub 5% la 5 ani de terapie determinând încadrarea acestora în prima linie de terapie.

Efectele adverse ale analogilor sunt minime. Lamivudina nu diferă din acest punct de vedere faţă de placebo. Adefovirul dipivoxil şi tenofovirul au însă efecte adverse renale care obligă monitorizarea atentă a funcţiei renale. Entecavirul este considerat sigur, existând efecte adverse foarte rare de tipul acidozei lactice.

Alegerea uneia dintre cele două tipuri de terapii analizează avantajele şi dezavantajele prezentate în **Tabelul IX**.

Tratamentul cu PEG-IFN trebuie considerat de primă intenţie la pacienţii AgHBe pozitiv, deoarece un răspuns susţinut la terminarea terapiei se menţine la circa o treime din cazuri. În plus, seroconversia în sistemul HBs este mai frecventă în cazul PEG-IFN decât al NUC. Totuşi, efectele adverse şi costul limitează utilizarea IFN la toţi aceşti pacienţi şi se indică utilizarea sa la cei cu probabilitatea maximă de răspuns. În cazurile AgHBe negativ, unde rata de răspuns este mai mică (maxim 20%), această selecţie este şi mai importantă. Agenţii nucleozidici reprezintă indicaţia de elecţie în anumite subgrupuri: pacienţi cu boală hepatică decompensată, cu chimioterapie, imunocompromişi sau femei gravide cu replicare virală foarte înaltă (ADN VHB > 10^9 UI/ml). O altă indicaţie de elecţie a NUC este reprezentată de ciroza hepatică decompensată care în mod evident are contraindicaţii pentru interferon.

În acest context, este important de evaluat la fiecare pacient toţi parametrii care reprezintă predictori ai răspunsului la tratamentul cu interferon: vârsta, sexul, ADN VHB, ALT şi genotipul (dacă este posibil). La pacienţii AgHBe pozitiv, se consideră factori de predicţie pozitivă de răspuns la PEG-IFN: vârsta > 40 ani, sexul feminin, valori scăzute ale ADN VHB, valori înalte ale ALT şi genotipul A. În cazurile AgHBe negativ, factorii de predicţie sunt vârsta tânără, sexul feminin, valori scăzute ale ADN VHB şi valori înalte ale ALT. În general, trebuie reţinut că se recomandă tratament cu PEG-IFN la pacienţii tineri cu transaminaze ridicate (peste 2 x VN) şi viremie joasă.

În condiţiile în care se optează pentru tratament nucleoz(t)idic, prima linie de tratament este reprezentată de un agent potent, cu barieră înaltă de rezistenţă cum ar fi entecavirul sau tenofovirul.

Terapia adjuvantă. Tratamentele antivirale, care teoretic dau cele mai multe satisfacţii terapeutice sunt departe de a fi perfecte (efecte parţiale sau lipsă de răspuns, efecte adverse, preţ de cost mare). Se admite folosirea unor tratamente adjuvante care nu au efecte adverse, este cel puţin probabil să aibă efecte terapeutice, sunt cost-eficiente.

1. Flebectomia este indicată când nivelul sideremiei şi a feritinei sunt crescute (30% din pacienţii cu VHB şi VHC); scăderea sideremiei îmbunătăţeşte răspunsul la tratamentul cu interferon. Acelaşi efect îl are şi ceaiul negru, acţionând prin scăderea absorbţiei intestinale a fierului).

2. Acidul ursodeoxicolic acţionează ca imunomodulator şi scade nivelul transaminazelor atât în HC cu VHB cât şi în cea cu VHC.

3. Fosfolipidele esenţiale (Essentiale), Silimarina (Silimarină, Legalon), vitamina E, colchicina (antifibrotic) sunt folosite cu răspunsuri variabile.

2. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Virusul D este un virus ARN care necesită pentru replicare existenţa virusului B.

Infecţia poate afecta pe toţi purtătorii de VHB, fiind mai frecventă la cei care folosesc droguri i.v., la personalul sanitar, la hemofilici şi transfuzaţi. Are o prevalenţă mare în sudul Europei, Balcani şi Orientul Mijlociu. Incidenţa este în scădere datorită vaccinării contra VHB.

Diagnosticul hepatitei cronice D diferă în funcţie de tipul de relaţie cu infecţia cu VHB:

C*oinfecţie.* Diagnosticul serologic se bazează pe prezenţa în fază acută a IgM anti-HBc şi a IgM anti-VHD. Apar la 1 săptămână de la infecţie iar IgM anti-VHD dispar la 6-12 săptămâni fiind înlocuiţi de IgG (poate exista o fereastră liberă de Ig anti-VHD care poate crea confuzii). Persistenţa IgM anti-VHD anunţă cronicizarea. Tabloul clinic în acest tip de infecţie este cel al hepatitei acute B; de obicei, infecţia cu VHD este autolimitată. Se pot uneori observa 2 vârfuri ale creşterii transaminazelor, al doilea fiind datorat VHD.

Suprainfecţie. Această condiţie se caracterizează prin prezenţa precoce a IgM anti-VHD, dar şi a IgG anti-VHD la un pacient cu IgM anti-HBc absenţi sau cu titru scăzut. La pacienţii cu hepatită cronică sau ciroză, IgM anti-VHD persistă. Tabloul clinic îmbracă aspectul de hepatită acută sau de hepatită fulminantă sau de reactivare a afecţiunii la un pacient cunoscut cu VHB până atunci stabil. Infecţia cu VHD duce la scăderea sintezei VHB, pacienţii fiind de obicei Ag HBe-, ADN VHB mic sau negativ sau chiar într-o mică proporţie pierzând AgHBs. Pot apărea episoade de reactivare virală D cu viremii înalte. Suprainfecţia VHD este factor de pronostic nefavorabil, deseori grăbind evoluţia spre ciroză şi hepatocarcinom.

Histologic, aspectul este de HC activă cu BN, corpi acidofili şi prezenţa Ag delta în nuclei (imunoperoxidază).

Prevenţia se realizează prin vaccinarea contra VHB.

Tratamentul antiviral disponibil are rezultate nesatisfăcătoare. Interferonul la doze mai mari decât în infecţia cu VHB, ca dealtfel şi lamivudina nu îmbunătăţeşte notabil evoluţia bolii. Singura opţiune antivirală este Pegasys 180 μg/săpt. 48-72 săptămâni.

3. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Cadru nosologic. Hepatita cronică virală C este definită ca o inflamaţie a întregului ficat produsă de infecţia cu virus C care persistă de peste 6 luni. Hepatita cronică virală C (HCVC) este o afecţiune relativ recent identificată şi caracterizată. Până la identificarea virusului C, existenţa celui de-al treilea tip de hepatită virală pe lângă cele cunoscute la momentul respectiv (A şi B) era susţinută de realitatea clinică care a impus numele de hepatită nonA nonB. Succesul terapeutic înregistrat în ultimii ani, odată cu apariţia regimurilor

antivirale directe, au făcut din hepatita virală C un triumf al medicinei unic în istoria acestei nobile profesii: de la identificarea virusului la sfarşitul anilor '90, în mai puţin de un sfert de veac s-a ajuns la vindecarea acestei infecţii cronice în proporţie de peste 95%. Eradicarea virusului C prin tratament pare o perspectivă posibilă.

Epidemiologie. Infecţia cu virusul hepatitei C reprezintă o problemă de sănătate publică, prevalenţa globală fiind de 3%, incidenţa de 1-3/100.000/an şi este răspunzătoare de 20% din cazurile de hepatită acută, 70% din HC, 40% din cirozele hepatice şi 30% din transplantele hepatice. În România, un studiu epidemiologic recent indică o prevalenţă globală de 3,52%, cu variaţii interjudeţene cuprinse între 0,8% (judeţul Dolj) şi 7,19% (judeţul Tulcea). Genotipul 1b este majoritar (peste 98%) în România.

Etiopatogenie. *Virusul hepatitic C* (VHC) este un virus ARN din Familia Flaviviridae; are acţiune directă citopatică. Este caracterizat prin 6 genotipuri majore (cunoaşterea lor este importantă deoarece este predictivă pentru răspunsul la regimurile antivirale) şi numeroase *quasi-species* a căror existenţă permite apariţia rezistenţei la interferon. Producţia zilnică este de circa 10 trilioane virioni.

Genotipul 1 are două subtipuri, 1a şi 1b, iar genotipul 1b (majoritar în România) este astăzi unul uşor de tratat.

Mod de transmisie. Virusul hepatitic C (VHC) este majoritar transmis prin sânge iar sursa primordială a infecţiei este omul infectat cu VHC. Este demonstrat riscul crescut pentru infecţia virală C pentru cei care au primit transfuzii ori produse de sânge înainte de 1992-1996, consumatorii de droguri iv, cei cu expunere nosocomială, igienă deficitară şi nivel socioeconomic scăzut. Un risc probabil este considerat la cei cu transmitere perinatală (risc estimat de la 0 la 4%, indiferent de modalitatea naşterii sau hrănirea la sân, dar dependent de viremia mamei), „piercing"/scarificări, hemodializă, expunere profesională (lucrătorii din sănătate), în caz de parteneri sexuali multipli (risc până la 6%). În Europa de Vest şi Statele Unite, principala modalitate de transmisie este reprezentată de utilizarea acelor contaminate de către consumatorii de droguri intravenoase. În România, majoritatea celor diagnosticaţi cu virusul C au fost infectaţi în sistemul medical (transfuzii, intervenţii chirurgicale, manevre stomatologice); este de remarcat însă că există o tendinţă de creştere a utilizatorilor de droguri iv şi, consecutiv, a acestui mod de transmitere a infecţiilor virusale.

Persoanele la care *screening*-ul pentru infecţia cu VHC este recomandat sunt prezentate în **Tabelul X**.

Societatea Română de Gastroenterologie şi Hepatologie (SRGH) recomandă în mod similar testarea următoarelor categorii:

A. *Persoane expuse la riscul contaminării*: expunere parenterală/percutană la manevre invazive în mediu nesigur; persoane cu hemodializă pe termen

lung; personalul sanitar şi asistenţă socială; copii născuţi din mame cu VHC pozitiv; transfuzii de sânge sau produse de sânge, recipient al unui transplant înainte de 1995; persoane încarcerate;

B. *Persoane cu un comportament la risc*: persoane care îşi injectează droguri sau utilizează intranazal droguri ilegale; bărbaţi care fac sex cu bărbaţi; persoane care fac sex cu parteneri multipli;

C. *Alte situaţii*: boală hepatică de etiologie necunoscută, transaminaze crescute, donor de organe.

Tabel X. Grupe populaţionale care necesită *screening* pentru hepatita cu VHC

Persoane la care *screening*-ul pentru infecţia VHC este recomandat (adaptat după AASLD Practice Guidelines, Ghany et al, Hepatology 2009)
- **Persoane care au primit sânge sau produse de sânge, organe sau ţesuturi înainte de 1992-1996.** Cei care au fost notificaţi că donatorul a fost demonstrat ulterior donării VHC pozitiv. Oricine a primit sânge sau produse de sânge înainte de 1992-1996. - **Copii născuţi din mame VHC pozitive.** - **Lucrătorii din sistemul sanitar după înţepătură sau contact mucos cu sânge VHC pozitiv.** - **Persoane care prezintă condiţii asociate cu prevalenţă mare a infecţiei cu VHC.** Infecţie cu HIV Hemofilici care au primit factori de coagulare înainte de 1987 Hemodializaţi (vreodată) Transaminaze crescute în mod neexplicat - **Persoane care au contact sexual cu persoane VHC pozitive** (chiar dacă prevalenţa este joasă în cupluri monogame, testarea asigură pacientul de riscul scăzut).

Prevenţia infecţiei cu VHC. Existenţa sutelor de quasispecii pentru virusul C face puţin probabilă dezvoltarea unui vaccin, astfel încât prevenţia noilor infecţii cu virus C rezidă în testarea corectă a sângelui şi produselor de sânge, condiţii corecte de sterilizare a instrumentarului în cazul procedurilor sângerânde, descurajarea utilizării drogurilor i.v., utilizarea acelor de unică folosinţă. Măsurile disponibile nu pot duce la eradicarea noilor infecţii deoarece metodele de testare a sângelui nu au sensibilitate de 100% şi pentru că există infecţii oculte imposibil de depistat cu tehnicile uzuale (infecţia ocultă se caracterizează prin Ac antiVHC absenţi, dar ARN-VHC prezent în ser).

O altă direcţie adoptată pentru prevenirea infecţiei virale C este orientată spre pacientul cunoscut cu HCVC. Acesta este sfătuit să nu folosească în comun cu alte persoane obiecte de igienă personală (periuţe de dinţi, lame de ras etc), să nu doneze sânge, organe, spermă, să nu împartă niciun produs (ace, tampoane) legat de injectarea unor substanţe (medicamente sau droguri) cu alţii; dacă au o relaţie monogamă nu se recomandă utilizarea prezervativului, riscul de transmitere fiind neglijabil.

Succesul terapeutic al noilor regimuri antivirale au conturat o nouă imagine a campaniei de prevenţie a infecţiei cu VHC, anume eradicarea infecţiei prin tratarea tuturor pacienţilor infectaţi. Deşi foarte atractiv, un astfel de scenariu este puţin probabil în următorii ani deoarece necesită eforturi imense pentru a identifica, evalua şi trata orice persoană infectată. Costurile unei asemenea campanii par a fi imposibil de acoperit, cel puţin în zonele în curs de dezvoltare sau subdezvoltate.

Persistenţa VHC. În cazul indivizilor infectaţi cu VHC aproximativ 80% vor deveni cronic viremici. Persistenţa virusului C nu este pe deplin elucidată. Unele ipoteze o leagă de marea diversitate genetică a virusului şi tendinţa spre mutaţii frecvente care ar permite virusului să scape de recunoaşterea imună. Unele particularităţi ale gazdei contribuie la şansa de ”clearance” a VHC: copiii şi femeile au risc mai mic de infecţie cronică, prezenţa unor alele HLA-DRB1 şi DQB1, titruri mari de anticorpi neutralizanţi împotriva proteinelor structurale ale VHC, persistenţa răspunsului celulelor CD4-T, valori joase ale încărcăturii virale în timpul infecţiei acute sunt asociate cu şansă mare de eliminare a virusului.

Evoluţia naturală. Tabloul clinic

Infecţia acută cu VHC este în marea majoritate a cazurilor asimptomatică. Aproximativ 20% din cazuri prezintă icter; simptomele prodromale lipsesc, iar tabloul clinic (atunci când există simptome) al perioadei de stare este similar cu al celorlalte hepatite. ARN-VHC poate fi detectat în ser la 1-2 săptămâni, iar Ac anti VHC la peste 2 luni. Transaminazele au valori de 15x normalul. Diagnosticul nu este stabilit decât în rarele forme simptomatice în această fază. Peste 80% din cei infectaţi nu reuşesc eliminarea virusului şi dezvoltă hepatită cronică care rămâne asimptomatică ani de zile; nivelul viremiei este variabil şi are tendinţă la scădere.

Principalul simptom al HCVC este astenia. Diagnosticarea infecţiei VHC şi conştientizarea pacientului asupra riscului HCVC contribuie la scăderea calităţii vieţii, care se ameliorează după un tratament eficient. Simptomele nu sunt corelate în mod constant cu activitatea şi progresia bolii. Totuşi, când fibroza avansează şi apare stadiul cirotic simptomele devin comune.

Aminotransferazele (transaminazele) prezintă o variabilitate semnificativă în cazul pacienţilor cu HCVC, chiar la acelaşi pacient de-a lungul evoluţiei sale.

După valoarea transaminazelor se descriu teoretic mai multe forme de HC cu VHC, care se pot întâlni la acelaşi bolnav, la momente diferite.

HC cu transaminaze normale. Este diagnosticată din întâmplare la o donare de sânge. Este frecvent asimptomatică, leziunile histologice sunt de HC minimă sau uşoară, nivelul viremiei scăzut iar evoluţia este în general benignă. Este posibil ca o minoritate din pacienţii cu transaminaze normale să prezinte

histologie sugestivă pentru HC severă. Există o tendinţă de a recomanda biopsie hepatică sau o evaluare non-invazivă la toţi pacienţii cu VHC chiar cu teste hepatice normale. De asemenea, tratamentul antiviral nu trebuie exclus la pacienţii cu transaminaze normale, rezultatele terapiei fiind similare cu cele ale pacienţilor cu transaminaze crescute.

HC cu transaminaze crescute. Jumătate din aceşti bolnavi au HC uşoară, iar cealaltă jumătate moderată sau severă. Cei cu HC uşoară prezintă drept simptome astenie, dureri musculare, osoase, alterarea calităţii vieţii (mai ales după aflarea diagnosticului). Nu există o corelare între transaminaze şi histologie. Viremia peste 10^5 UI/ml se corelează cu boală activă; se pot identifica valori mari ale GGT (uneori mai mari decât ale TGP) şi ale FA care pot crea confuzii cu etiologia alcoolică şi care se corelează cu un grad mare de fibroză. Albuminemia, bilirubina, IQ sunt normale dacă nu s-a ajuns în stadiul cirotic. Un nivel crescut al sideremiei şi feritinei şi niveluri patologice ale autoanticorpilor (Ac antinucleari, anti fibră musculară netedă, LKM1), crioglobuline (40-50%) sunt posibile în HC cu VHC.

Histologia este ştiinţific valoroasă stabilind gradul de activitate şi stadiul de fibroză; în HC cu VHC se pot observa şi aspecte sugestive mai degrabă HC alcoolice: corpi Mallory, steatoză hepatică. Caracteristic pentru VHC este o mare variabilitate a leziunilor pe diferite arii. Clasificarea METAVIR este de regulă utilizată.

În ultimii ani ***metodele non-invazive*** de evaluare a fibrozei au fost validate, frecvent folosite şi recomandate în hepatita VHC (Fibroscan sau teste serologice – Fibrotest, APRI etc). Acestea practic au înlocuit biopsia în hepatita C. Din punctul de vedere al indicaţiei terapeutice şi al alegerii regimului terapeutic histologia nu are semnificaţie, folosirea unei metode non-invazive pentru a stabili urgenţa terapiei în ţările cu resurse limitate fiind suficientă. Diagnosticul de ciroză hepatică Child Pugh B sau C care ar putea restrânge opţiunile terapeutice este unul bazat pe elemente clinice şi de laborator, histologia negăsindu-şi locul nici în această situaţie.

Dintre pacienţii cu HC, până la 40% dezvoltă ciroză hepatică în 20 ani, iar 20% dintre aceştia vor fi diagnosticaţi la un moment dat cu cancer hepatocelular (**Fig. 2**).

Manifestări extradigestive ale HC cu VHC:

1. *Crioglobulinemia esenţială mixtă (80%)*: manifestată prin artralgii, astenie, purpură palpabilă, vasculită, glomerulonefrită membranoasă, limfom non-Hodgkin cu celule B.
2. *Sindrom Sjögren*
3. *Porfiria cutanea tarda, lichen plan*
4. *Poliartrită nodoasă*
5. *Polimiozită*
6. *Fibroză pulmonară idiopatică*

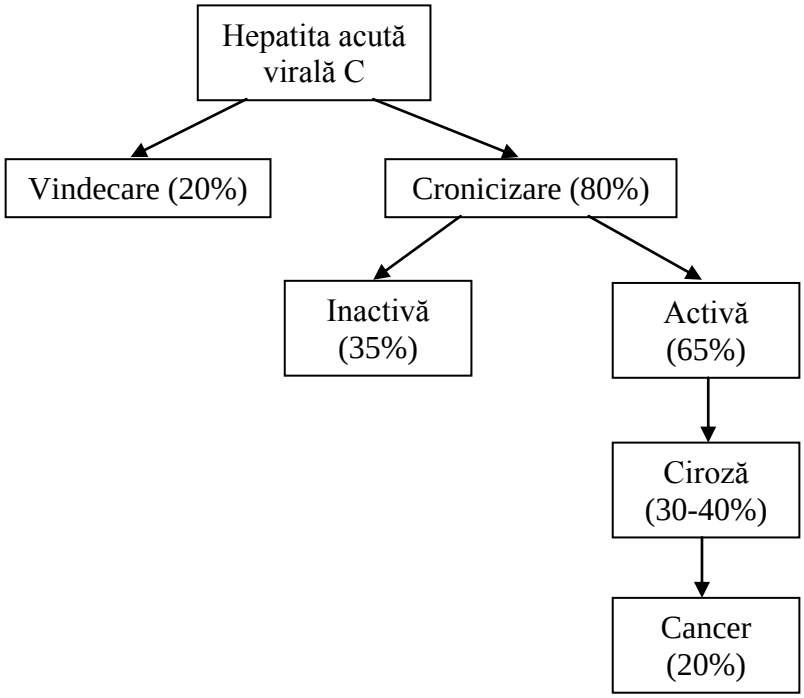


Fig. 2. Tipuri de evoluţie a unui pacient infectat cu VHC

Diagnosticul hepatitei cronice C se bazează pe evidenţierea infecţiei cu VHC şi evaluarea severităţii afecţiunii hepatice.

Metodele de evidenţiere a infecţiei virale se bazează pe identificarea anticorpilor anti-VHC prin metoda enzimatică (ELISA III) sau *radioimunoblot assay* (RIBA) confirmate de determinarea cantitativă a viremiei prin metoda PCR. Existenţa Ac anti-VHC nu semnifică obligatoriu infecţie activă, replicativă. Diagnosticul de infecţie virală C activă, replicativă se face prin determinarea cantitativă a ARN VHC prin PCR. *Determinarea genotipului* ar fi ideală înaintea oricărui tratament, deoarece orientează regimul terapeutic.

Examenele biochimice şi ***metodele de evaluare*** a fibrozei stabilesc severitatea HC.

Ecografia poate identifica adenopatie perihepatică; micşorarea dimensiunilor adenopatiilor sub tratament se corelează cu răspuns virusologic favorabil. Ecografia poate indica semne de ciroză hepatică (nodularitate, dilatarea sistemului port, contur boselat, hipertrofie de lob caudat, splenomegalie etc.), de decompensare (ascită) sau să ridice suspiciunea unei formaţiuni expansive hepatice care ar face obligatorie efectuarea unei ***investigaţii imagistice de înaltă rezoluţie*** (CT sau RM).

Endoscopia digestivă superioară este recomandată la pacienţii cu fibroză avansată pentru identificarea eventualelor varice esofagiene şi instituirea profilaxiei sângerării variceale.

În algoritmul diagnostic trebuie avut în vedere ***diagnosticul diferenţial*** cu alte boli hepatice cronice; se vor evalua feritina, autoanticorpii, serologia pentru virusul B, D.

Tratament

Scopul tratamentului este de a eradica infecţia virală, de a induce remisia afectării hepatice şi de a preveni ciroza şi hepatocarcinomul. Răspunsul virusologic susţinut (RVS)-ARN-VHC nedetectabil la 3 sau 6 luni de la sfârşitul terapiei – este asociată cu ameliorarea prognosticului, oprirea evoluţiei spre ciroză şi decompensare, regresia fibrozei existente, ameliorarea supravieţuirii şi creşterea calităţii vieţii.

Tratamentul antiviral, acceptat în lume ca standard până în 2012, era asocierea între interferon pegilat alfa 2a (Pegasys 180 μg/săpt.) sau 2b (PegIntron 1,5 μg/kg/săpt.) şi ribavirină 1000 mg/zi pentru pacienţi cu greutate sub 75kg şi 1200 mg/zi pentru pacienţii peste această greutate. Ribavirina este un analog guanozinic cu acţiune contra virusurilor ARN şi ADN şi efecte imunomodulatoare cu rol important în susţinerea răspunsului virusologic. Dubla terapie enunţată determină obţinerea RVS la circa 40-50% dintre pacienţii cu genotip 1. Din 2012, în lume, standardul a devenit pentru o perioadă mai scurtă de 2 ani tripla terapie, care constă în adăugarea la terapia dublă a unui antiviral direct, inhibitor de protează, fie Telaprevir (*Incivo cp 375 mg,* 750 mg la 8 ore timp de 12 săptămâni) urmată de dubla terapie până la 24 sau 48 săptămâni, în funcţie de tipul de răspuns şi gradul de fibroză, fie Boceprevir (*Victrelis 200 mg,* 800 mg la 8 h adăugat după 4 săptămâni de dublă terapie de inducţie, pentru perioade cuprinse între 24 şi 44 săptămâni, în funcţie de tipul de răspuns şi gradul de fibroză) care determină obţinerea RVS în circa 70% dintre pacienţi. Din 2014, peisajul terapeutic s-a diversificat, cu impact major pe RVS, care ajunge astăzi la peste 90-95% dintre pacienţi.

În prezent, trei ţinte sunt folosite ca substrat al acţiunii antivirale, existând pe piaţa farmaceutică trei clase de medicamente antivirale. Ţinta NS3A este folosită de inhibitorii de protează; denumirea lor are un sufix comun ***-previr,*** reprezentanţii fiind boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir şi, din noua generaţie, grazoprevir. Ţinta NS5B este folosită de inhibitorii de polimerază, care sunt nucleosidici şi non-nucleosidici – denumirea lor cuprinde sufixul comun ***-buvir***, iar reprezentanţii sunt pentru cei non-nucleosidici sofosbuvir-ul şi pentru cei nucleosidici dasabuvir-ul. Ţinta complexului replicazei NS5A este folosită de antiviralele care au în denumirea lor sufixul ***-asvir***, având drept reprezentanţi daclatasvir-ul, ombitasvir-ul, ledipasvir-ul, velpatasvirul şi elbasvirul. Potenţa antivirală a claselor de medicamente şi a reprezentanţilor fiecărei clase este diferită, dar, mai important, bariera la rezistenţă este variabilă, atât în funcţie de clasă, cât şi în funcţie de genotipul viral. Populaţia de viruşi existentă la un moment dat este o mixtură de tulpini, unele sensibile la anumite antivirale, unele cu rezistenţă primară; sub acţiunea

antiviralelor populaţia sensibilă dispare şi se creează habitat propice pentru populaţia rezistentă care devine majoritară. Mutaţiile care conferă rezistenţă sunt descrise pentru diferite genotipuri şi antivirale; de exemplu, în cazul genotipului 1b există o multitudine de variante rezistente, posibil preexistente tratamentului, care au însă foarte mică importanţă în practică. În cazul genotipului 1a, existenţa mutaţiilor Q80K limitează răspunsul la simeprevir, iar variantele (RAVs) NS5A modifică de asemenea durata tratamentului cu elbasvir şi grazoprevir. Bariera la rezistenţă variază în funcţie de clasă, fiind de la cel mai de jos până la cel mai de sus: ombitasvir, dasabuvir, ledipasvir, daclatasvir, inhibitorii de protează de primă generaţie urmaţi de cei din a doua (grazoprevir) şi cu cea mai înaltă barieră sofosbuvirul. Administrate în monoterapie antiviralele directe produc o scădere a încărcăturii virale, după care urmează rapid o creştere a viremiei datorată rezistenţei, indiferent de medicamentul folosit. Acesta este motivul pentru care se folosesc combinaţii care ţintesc cel puţin două mecanisme ale multiplicării virale. Modul în care se fac combinaţiile depinde mai mult de producătorii/inventatorii antiviralelor. Prima combinaţie a fost simeprevir şi sofosbuvir, utilizată la iniţiativa medicilor, care au combinat medicamente de la firme diferite şi a fost un succes în practica curentă, dar s-a lovit de un preţ prohibitiv. Combinaţiile între medicamentele aceleiaşi companii, de tipul sofosbuvir plus ledipasvir sau, mai nou, plus velpatasvir (Gilead) sau paritaprevir/ritonavir/ombitasvir şi dasabuvir (Abbvie) se bucură atât de studii randomizate, care asigură evidenţe credibile pentru eficacitate şi siguranţă, cât şi de o mai mare flexibilitate la stabilirea preţului, fiind fără doar şi poate preferabile. Combinaţiile de antivirale de la firme diferite sunt utilizate în situaţii particulare, cum ar fi eşecul la terapii anterioare; o astfel de combinaţie este daclatasvir (Bristol Myers Squibb) plus sofosbuvir (Gilead). Dacă vreuna din alte combinaţii în afară de cele propuse de producători ar fi mai eficientă sau mai sigură este practic imposibil de aflat, medicului curant fiindu-i imposibil să efectueze studii de anvergură şi nici măcar să prescrie vreo combinaţie în afara prescripţiei acceptate. Din punctul de vedere al eficienţei, cel puţin pentru genotipul 1, toate combinaţiile propuse ajung la o eficienţă de mult peste 90%, în unele situaţii atingând 100%. Într-o situaţie obişnuită, la un pacient cu hepatită cronică virală C compensată fără alte comorbidităţi sau medicaţie asociată orice terapie instituită are şanse imense de eradicare virală. În România, unde există aproape doar genotip 1b (peste 99%) şi a fost disponibil prin sistemul naţional de sănătate înainte de 2015 doar tratament cu peginterferon şi ribavirină, practic pacienţii se înscriu în categoria uşor de tratat. Precauţii speciale necesită pacienţii cu ciroză hepatică decompensată şi cei cu insuficienţă renală severă.

În cazul cirozei hepatice clasa Child Pugh B şi C nu trebuie folosite regimurile care cuprind inhibitori de protează (paritaprevir, grazoprevir), deoarece pot avea efect toxic hepatic şi determina insuficienţă hepatică severă. În cazul cirozei hepatice clasa Child A, deşi utilizarea inhibitorilor de protează este permisă, sunt necesare precauţii deoarece s-au raportat cazuri de insuficienţă hepatică şi deces; anorexia, greaţa, icterul instalate uneori în primele zile

sau săptămâni de la debutul tratamentului indică oprirea de urgenţă a acestuia. Decompensarea ascitică care apare de obicei în prima lună de tratament impune reevaluarea indicaţiei cu recomandarea opririi acestuia; în ţările în care alte regimuri nu sunt disponibile, în cazul apariţiei ascitei se poate continua tratamentul la solicitarea expresă a pacientului şi cu semnarea unui consimţământ suplimentar. Este de reţinut însă că recomandarea agenţiilor de medicamente europene şi americane este oprirea terapiei. O situaţie nereglementată în detaliu care necesită interpretarea individualizată a fiecărui pacient de către medicul curant, care are toată responsabilitatea este cea a bolnavilor care au avut decompensări anterioare, înscriindu-se în clase Child superioare celei A şi care, la momentul iniţierii, sunt compensaţi. În Statele Unite, unde sunt disponibile toate regimurile terapeutice, inhibitorii de protează sunt evitaţi la pacienţii cu ciroză hepatică.

Schemele terapeutice recomandate pentru pacienţii naivi sau experimentaţi cu hepatită cronică virală C genotip 1b astăzi (2017) sunt:

Opţiunea 1: Sofosbuvir (400 mg) şi ledipasvir (90 mg) formulate într-o singură tabletă, administrate odată pe zi pentru 12 săptămâni; tratamentul poate fi scurtat la 8 săptămâni la cei cu viremie joasă şi fără fibroză avansată. În ciroza hepatică decompensată se administrează fie 24 săptămâni fără Ribavirină, fie 12 săptămâni cu Ribavirină (doză iniţial 600 mg cu posibilă creştere a dozei dacă este bine tolerată).

Opţiunea 2: Sofosbuvir (400 mg) şi velpatasvir (100 mg) formulate într-o singură tabletă cu administrare odată/zi timp de 12 săptămâni.

Opţiunea 3: Ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) şi ritonavir (50 mg) într-o tabletă cu administrare 2 tablete într-o singură doză cu mâncare şi dasabuvir (250 mg), cu administrare 1 tabletă de două ori pe zi. Nu se administrează la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată scor Child- Pugh B sau C. Precauţii în caz de ciroză hepatică compensată.

Opţiunea 4: Grazoprevir (100 mg) şi elbasvir (50 mg) într-o singură tabletă odată/zi 12 săptămâni. Nu se administrează la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată scor Child- Pugh B sau C. Precauţii în caz de ciroză hepatică compensată.

Opţiunea 5: Sofosbuvir (400 mg) o tabletă/zi şi daclatasvir (60 mg) o tabletă/zi timp de 12 săptămâni.

NOTĂ: opţiunile cu sofosbuvir nu pot fi administrate în insuficienţă renală severă şi precauţii trebuie luate în cazul disfuncţiei renale.

Indicaţia tratamentului antiviral

Şansa de obţinere a RVS la practic aproape toţi pacienţii infectaţi cu VHC genotip 1b a modificat paradigma tratamentului antiviral în HC cu VHC. Conceptul de selecţie a pacienţilor începe să dispară, practic toţi pacienţii infectaţi care doresc tratamentul şi care au o speranţă de viaţă mai mare de 6 luni sunt consideraţi din punct de vedere medical candidaţi la terapie. Societatea Europeană de Studiu al Ficatului (EASL) formulează indicaţiile tratamentului antiviral astfel:

• ***Toţi*** pacienţii cu boală hepatică compensată sau decompensată datorată VHC, naivi sau experimentaţi la vreun tratament antiviral, trebuie consideraţi pentru terapie;

• Tratamentul trebuie iniţiat ***fără întârziere*** la cei cu fibroză avansată (stadiu METAVIR F2, F3 sau F4, evaluată non-invaziv sau prin biopsie), incluzând şi ciroza hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C), în cazul pacienţilor cu manifestări extra-hepatice semnificative (vasculită asociată crioglobulinemiei mixte, nefropatie asociată complexelor imune, limfomul non-Hodgkin), pacienţii cu recurenţa infecţiei după transplant hepatic şi în cazul pacienţilor care pot transmite infecţia (utilizatorii de droguri, bărbaţii care fac sex cu alţi bărbaţi, femei la vârstă gestaţională care vor copii, pacienţi în hemodializă sau deţinuţii);

• Pacienţii cu ciroză decompensată cu indicaţie de transplant cu un scor MELD ≥18-20 trebuie întâi transplantaţi şi apoi trataţi antiviral. Dacă aşteptarea este mai mare de 6 luni se poate considera întâi tratamentul.

• Tratamentul nu este indicat la cei cu speranţă de viaţă mai mică de 6 luni din cauza co-morbidităţilor extrahepatice.

• EASL recunoaşte nevoia realizării unui plan național de eradicare a infecţiei care ar necesita obligatoriu un contract special cu companiile de medicamente.

Monitorizarea tratamentului antiviral: se recomandă evaluare clinică, hematologie şi biochimie uzuală la 2, 4, 8 şi 12 săptămâni de tratament. Atenţie se acordă riscului de creştere a transaminazelor în regimurile care cuprind inhibitor de protează; de asemenea în regimurile cu sofosbuvir se monitorizează atent funcţia renală.

Evaluarea răspunsului se face la sfârşitul tratamentului (răspunsul viral la sfârşitul tratamentului), la 12 săptămâni şi 48 săptămâni de la terminarea tratamentului sau 6 luni de la terminarea tratamentului. Se admite că putem cataloga pacientul cu răspuns viral susţinut (RVS) în cazul absenţei ARN viral la 12 săptămâni de la terminarea terapiei şi este predictor de prognostic bun pe termen lung. Pacienţii care obţin RVS au o mortalitate şi morbiditate hepatică şi extra-hepatică semnificativ mai mică decât cei fără RVS.

Monitorizarea pacienţilor după tratamentul antiviral şi obţinerea RVS. Pentru pacienţii cu fibroză avansată (F3 şi F4) se menţine monitorizarea ecografică şi alfa-fetoproteina la 6 luni pentru depistarea precoce a cancerului hepatocelular (riscul scade, dar nu dispare după RVS), endoscopie digestivă superioară la 2 ani, evaluarea fibrozei printr-o metodă non-invazivă la 1-2 ani.

Tratamentele adjuvante urmează aceleaşi reguli ca pentru VHB.

II. HEPATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ

Cadru nosologic

Hepatita cronică autoimună (HCAI) este o afecţiune cronică rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin *autoreactivitate exagerată*, pe un fond de *predispoziţie genetică*. Este predominant o afecţiune a femeilor, se asociază cu haplotipurile HLA-DR3 şi HLA-DR4, valoare mare a gamma-globulinelor şi un spectru variat de autoanticorpi circulanţi.

Prevalența în Europa se încadrează între 15 și 25 de cazuri la 100.000 locuitori, putând afecta toate grupele de vârstă.

Clasificare

Clasificarea se bazează pe tipul de autoanticorpi circulanţi:

- HCAI tip 1 este cel mai frecvent tip (aproape 90% din cazuri) şi se caracterizează prin prezența anticorpilor antinucleari (ANA) și/sau anti-fibră musculară netedă (ASMA)
- HCAI tip 2 (pâna la 10% din cazuri) este caracterizată prin prezenţa Ac anti-LKM1 sau LKM3 (*liver/kidney microsomes*) și/sau Ac anti LC (liver citosol). Există un tip IIa care apare la fete tinere, poate fi fulminantă la copii şi răspunde bine la corticoterapie și un tip IIb care asociază Ac LKM1 în prezenţa virusului C
- HCAI tip 3 este caracterizată prin prezenţa Ac SLA (soluble liver antigen) şi Ac LPA (liver pancreas antigen).

Tablou clinic

Boala este frecventă la femei şi are două vârfuri de incidenţă (la pubertate şi după menopauză).

Debutul este deseori *insidios*, dar este posibil şi debutul cu hepatită acută, în a cărei evoluţie *icterul* nu dispare. Boala evoluează inaparent pentru luni sau ani, putând fi diagnosticată întâmplător cu ocazia unor analize de rutină. Cel mai frecvent şi constant simptom care se asociază cu HCAI şi urmăreşte evoluţia anunţând recăderile şi remisiunea este *astenia; icterul* urmează ca frecvenţă şi poate fi episodic. *Amenoreea, sângerările mucoase* şi *tegumentare* sunt posibile. *Examenul fizic* indică o fată bine dezvoltată, chiar înaltă, cu facies în ”lună plină” (înaintea corticoterapiei), acnee, vergeturi sidefii pe abdomen şi coapse, eventual hepato-splenomegalie, sau semne de encefalopatie hepatică.

Manifestările clinice ale HCAI sunt extrem de variabile. Pacienții pot fi asimptomatici, pot avea simptome ușoare, moderate sau invalidante, sau, rareori, se pot prezenta cu tablou de insuficienţă hepatică fulminantă. Variabilitatea tabloului clinic este prezentată în **Tabelul XI.**

HCAI este o afecţiune care se asociază cu alte *manifestări extrahepatice*, produse prin mecanism autoimun (**Tabelul XII**).

Tabel XI. Tabloul clinic al HCAI

ASIMPTOMATIC	
UZUAL SIMPTOMATIC	
SIMPTOME Astenie Anorexie Grețuri Disconfort abdominal Prurit Artralgii Mialgii Scădere ponderală Amenoree	**SEMNE** Acnee Vergeturi Hepatomegalie Splenomegalie Stigmate de afectare hepatică cronică Icter Manifestări hemoragipare (epistaxis, gingivoragii, echimoze)
BOALA HEPATICĂ FULMINANTĂ Icter intens Coagulopatie Encefalopatie hepatică Ascită Hepatocitoliză importantă (transaminaze de ordinul miilor)	

Tabel XII. Manifestări asociate HCAI

Tiroidita Hashimoto
RCUH
Diabet zaharat
Diabet insipid
LES
PAR, sindromul Felty
Polimiozita
Pleurezie
Inflitrate pulmonare
AHAI
Purpura trombocitopenică idiopatică
Sindromul Sjögren
Boala mixtă de țesut conjunctiv
Eritem nodos
Boala celiacă
Pancreatita autoimună
Pericardita, miocardita
Uveita
Glomerulonefrita
Fibroza pulmonară
Vitiligo
Pityriasis lichenoides

Examen paraclinic

Examenele biochimice indică transaminaze mult crescute (10xN), creşterea gamma globulinelor (2xN), hiperbilirubinemie (2-10 mg/dl), gamapatie policlonală, creşterea IgG, a fosfatazei alcaline (2xN), creşterea alfa-fetoproteinei.

Testele care investighează funcţia de sinteză hepatică sunt normale până la instalarea cirozei.

Examenele hematologice: trombocitopenie, leucopenie, anemie moderată (instalate înainte de apariţia hipertensiunii portale). Indicele Quick (IQ) este micşorat, cu toate că funcţia hepatică este prezervată.

Puncţia biopsie hepatică evidenţiază leziuni de HC activă severă (hepatită de interfață, cu infiltrat plasmocitar portal, hepatită lobulară uneori cu aspect de ”peace meal” necrosis, sau cirozã). Caracteristice pentru HCAI sunt: hepatita de interfață, aspectul de ”rozete” – mănunchi de hepatocite reactive înconjurate de celule inflamatorii, și emperipoleza – pătrunderea celulelor inflamatorii în hepatocite.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe simptomatologia clinică, testele serologice și elementele histopatologice. Criteriile de diagnostic ale HCAI, stabilite în 1999 de Grupul Internațional al Hepatitelor Autoimune sunt prezentate în **Tabelul XIII.**

Tabel XIII. Criteriile de diagnostic pentru HCAI (1999)

HAI definită	**HAI probabilă**
α-1-antitripsina normală Ceruloplasmina normală	Deficit parțial de α-1-antitripsina Ceruloplasmina/Cupremia non-diagnostice
Fe, feritina normale VHA, VHB, VHC - negative Consum de alcool < 25g/zi	Fe/feritina non-diagnostice VHA, VHB, VHC negative Consum de alcool < 50g/zi
Fără hepatotoxice recente TGP/TGO persistent crescute	Fără hepatotoxice recente TGP/TGO persistent crescute
γ-globuline sau IgG > 1,5 VN	Hipergammaglobulinemie
ANA, ASMA, anti-LKM1 > 1:80 la adulți, > 1:20 la copii	ANA, ASMA, anti-LKM1 > 1:40 la adulți
AMA negativ	Alți autoanticorpi
Histo: • Hepatită de interfață moderată/severă • Absența leziunilor biliare • Absență granulom	Histo: • Hepatită de interfață moderată/severă • Absența leziunilor biliare • Absență granulom

Același grup de lucru a elaborat în 2008 criteriile simplificate de diagnostic, prezentate în **Tabelul XIV**.

Tabel XIV. Criteriile simplificate de diagnostic al HCAI

PARAMETRU	DESCRIERE	SCOR
ANA sau ASMA +	≥ 1: 40	+1 *
ANA sau ASMA +	≥ 1: 80	+2 *
LKM1 +	≥ 1: 40	+2 *
SLA/LP +	Orice titru	+2 *
IgG sau γ-globuline	> V.N. > 1,1 x V.N.	+1 +2
Histologic	Compatibil HAI Tipic HAI Atipic	+1 +2 0
Absența hepatitei virale	Nu Da	0 +2
Scor ≥ 7: HAI definită		
Scor ≥ 6: HAI probabilă		

* - Maxim 2

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial se face cu hepatitele cronice de alte etiologii, în particular cu cele virale (B, C), cele metabolice (boală Wilson, hemocromatoză) şi cu cele consecutive afectării toxice (alcoolice, medicamentoase etc). Testele serologice indică diagnosticul.

Evoluţie. Prognostic

Evoluţia bolii este variabilă; *prognosticul* cel mai bun îl au cei diagnosticaţi precoce şi trataţi corect cu imunosupresive. Prognosticul este grevat de *recăderi* frecvente, mai ales în primii ani de la diagnostic când boala este cea mai activă. Supravieţuirea este în medie de 12,5 ani, decesul survenind prin una din complicaţiile cirozei hepatice, aceleași ca pentru cirozele de alte etiologii – consecințele hipertensiunii portale (ascită, varice esofagiene, sângerare prin efracție variceală), insuficiența hepatică (coagulopatie, encefalopatie hepatică), sau hepatocarcinom. Hepatocarcinomul grefat pe ciroza hepatică autoimună apare cu o incidență de aproximativ 3% după 10 ani de evoluție a bolii și are ca factori de risc: sexul masculin, HTP manifestă, trombocitopenia, tratamentul imunosupresor cu evoluție de peste 3 ani.

Tratament

Scopul tratamentului este remisiunea completă și încetinirea progresiei bolii hepatice. Criteriile de tratament imunosupresor se împart în absolute și relative, definirea acestora fiind prezentată în **Tabelul XV**.

Tratamentul de elecţie este ***corticoterapia,*** care are efect favorabil (ameliorarea simptomatologiei, a probelor biochimice) mai ales în primii 2 ani. Răspunsul la tratament este grevat de multiple recăderi (peste 50%). Se administrează *prednisolon* sau *prednison* în doză de 0.5-1 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, cu scăderea în trepte până la atingerea dozei de 10-15 mg/zi. Se recomandă adăugarea ***azatioprinei*** după două săptămâni de la inițierea corticoterapiei, în doză inițială de 50 mg/zi, cu creștere în funcție de toleranță și răspuns până la o doză de menținere de 1-2 mg/kgc/zi. Corticoterapia va fi scăzută treptat în continuare, până la retragerea completă. În cazul intoleranței la azatioprină, a doua linie terapeutică este reprezentată de alt imunosupresor (de regulă micofenolat mofetil). În unele cazuri de boală ușoară, cu intoleranța la azatioprină, se poate efectua tratament pe termen lung cu prednisolon în monoterapie.

Tabel XV. Criterii de tratament al HCAI

ABSOLUTE	Boală activă: Simptome clinice invalidante TGP, TGO > 10 x L.S.N. (limita superioară a normalului) TGP > 5 x L.S.N. plus γ-globuline >2x L.S.N. Scor de activitate histologică $\geq$ 4/18 (de regulă cu bridging necrosis sau necroză multiacinară) Fibroză avansată
RELATIVE	Simptome clinice manifeste TGO, TGP, γ-globuline cu valori < ca la criteriile absolute Scor de activitate histologică < 4/18 (hepatită de interfață) Fără fibroză avansată
NU SE RECOMANDĂ TRATAMENT	Asimptomatic, cu probe biologice normale sau cvasi-normale Ciroza hepatică decompensată avansată

În cazurile de ***HAI acută severă*** se recomandă doze mari de prednisolon i.v. (100 mg), iar în cazul lipsei de răspuns după 7 zile de tratament, se recomandă evaluare pentru transplant hepatic în urgență.

Alternative terapeutice: o alternativă a prednisonului este ***budesonidul***, utilizat de asemenea în combinație cu azatioprina, avantajul este rata mai mică de efecte adverse, dar prezintă dezavantajul limitării utilizării doar la pacienții care nu sunt în stadiul de ciroză; în unele cazuri, pacienții care nu tolerează sau nu răspund la azatioprină, pot fi tratați cu 6-mercapto-purină; o variantă terapeutică în cazurile de HCAI refractare la corticosteroizi, sau intoleranți la tratamentul convențional, o poate reprezenta ciclosporina; tacrolimus, macrolidă cu efect similar ciclosporinei, dar cu cu potențial imunosupresor mai

ridicat, s-a dovedit eficient în tratamentul HCAI în cazul rezistenței sau intoleranței la corticosteroizi. Alte variante propuse ca alternative terapeutice, dar fără rezultate concludente, sunt: metotrexat, etanercept, infliximab, acid ursodeoxicolic 13-15 mg/kcorp/zi (în boli uşoare).

Remisiunea clinică, biochimică şi histologică apare la 3-6 luni, dar tratamentul se continuă până la 3 ani sau chiar toată viaţa.

Efectele adverse cele mai frecvente ale corticoterapiei sunt: obezitate, acnee, hirsutism, osteoporoză cu compresie vertebrală, diabet, cataractă, psihoze, hipertensiune; cele ale azatioprinei sunt: hepatită colestatică, pancreatită acută, greaţă, vărsături, citopenie, efecte teratogene şi cancerigene.

Tratamentul adjuvant recomandat cuprinde *măsuri generale* (exerciţii fizice moderate), suplimentare vitaminică (vitamina K 10 mg/zi; calciu 1-1,5 g/zi; vitamina D 50.000UI/săptămână).

Criterii de întrerupere a tratamentului. Tratamentul imunosupresor se continuă cel puțin 3 ani în total, din care cel puțin 2 ani după normalizarea completă a transaminazelor și Ig G (remisiune biochimică). Înainte de a considera întreruperea tratamentului, ar trebui efectuată biopsie hepatică pentru evaluare histologică: dacă activitatea HCAI este >3, nu se recomandă discontinuare. La pacienții care nu au obținut remisiunea biochimică, tratamentul nu trebuie discontinuat.

După discontinuare, o minoritate din pacienți rămân în remisie, recăderea survenind cel mai frevent la 12 luni după oprirea tratamentului, dar poate apărea și după intervale mai lungi. Se recomandă monitorizare strânsă și permanentă, cu urmărirea Ig G și a transaminazelor (Ig G pot preceda creșterea transaminazelor). Tratamentul recăderii se face cu aceeași schemă ca la inițiere, în general fiind necesare doze similare de imunosupresor.

Sindroamele ”overlap”

Sindroamele overlap sunt denumite astfel datorită asocierii simultane sau consecutive de caracteristici clinice, biochimice, serologice și/sau histologice ale HCAI cu ale CBP sau CSP, existând următoarele variante:

- HAI/CBP (aproximativ 7% din pacienții cu HAI): AMA +, cu caracteristici histologice de HAI și afectare/ distrucție ducte biliare, posibilă și prezența cuprului hepatic; acest sindrom overlap urmează tendința tipului 1 de HAI și răspunde la corticoterapie
- HAI/CSP (aproximativ 6% din pacienții cu HAI): AMA-, cu sau fără alți autoanticorpi, cu elemente histologice și/sau colangiografice de CSP; frecvent asociază și boală inflamatorie intestinală; uzual, sunt refractari la corticoterapie.

Lecturi recomandate

1. EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015, vol. 63 (971-1004).

III. COLANGITA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Definiţie

Colangita biliară primitivă (CBP), denumită până recent (2015) ciroză biliară primitivă, este o afecţiune de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamaţie cronică şi obliterarea fibroasă a canalelor biliare intrahepatice. Shimbarea denumirii se justifică prin stadiile variate de boală în care se prezintă pacienţii, aceştia putând avea sau nu ciroză la momentul diagnosticului. Se presupune că CBP este rezultatul unui mecanism autoimun, presupunere bazată pe numărul mare de afecţiuni autoimune corelate cu această boală: calcinoza, sindromul Raynaud, sclerodactilia, telangiectazia, acidoză tubulară renală. Un alt argument care susţine teoria autoimună este prezenţa anticorpilor de tip IgG antimitocondriali (AMA) în peste 90% din cazurile de CBP.

Tablou clinic

Boala apare predominant la femei, între 35 şi 60 ani. La debut afecţiunea poate fi asimptomatică şi să fie suspicionată doar pe baza creşterii FA şi GGT. Unul din primele simptome este pruritul care apare la nivelul plantelor şi palmelor şi precede cu ani (decade) apariţia icterului. Datorită defectului în secreţia biliară poate apărea diareea cu steatoree asociată cu deficit în vitaminele liposolubile: A (deficit de vedere în timpul nopţii, dermatite), D (osteomalacie, osteoporoză), E (dermatită), K (sângerări, echimoze apărute cu uşurinţă). Cu timpul, apare o hiperpigmentare a pielii, xantoame şi xantelasme. Lent, se instalează astenia cronică cu alterarea progresivă a stării generale şi apariţia tabloului clinic al CH decompensate.

Examen paraclinic

Biologic: FA, GGT crescute de 2-5xN; transaminaze normale, Ac antimitocondriali >1:40; pe parcurs creşte Bl, lipidele, lipoproteina X, TGP creşte moderat. De obicei sunt crescute imunoglobulinele serice, pe seama IgM. Trombocitopenia, hipoalbuminemia şi modificarea INR sunt elemente ce sugerează stadiul de ciroză. Alţi autoanticorpi ce pot apărea in CBP, utili in diagnosticul formelor "AMA-negative", sunt anticorpii antinucleari cu specificitate pentru CBP (identificaţi prin imunofluorescenţă sau examen ELISA, de tip anti-sp100/anti-gp211).

Imagistic: CBP nu determină modificări morfologice care să fie evidenţiate prin examene imagistice. Examenele imagistice se recomanda pentru excluderea unei colestaze extrahepatice sau a cancerului hepatic, de primă intenţie fiind ecografia abdominală. Pentru diagnosticul diferenţial cu colangita sclerozantă primitivă sau secundară, explorarea arborelui biliar prin rezonanţă magnetică nucleară (colangio-RMN) este de mare acurateţe.

Examenul histopatologic: PBH nu este necesară pentru diagnostic, acesta fiind susţinut prin datele serologice. Se recomandă în cazurile în care suspiciunea există, dar anticorpii specifici lipsesc, precum şi în cazurile de suspiciune de coexistenţă a hepatitei autoimune. Histopatologic se descriu: infiltrat inflamator cronic periductal, distrucţia ductelor biliare, fibroză.

Tratament

Nu există tratament specific. Încercările de tratament cu D-penicilamină, colchicină, metotrexat, ciclosporină, budesonid au dat rezultate discutabile. Acidul ursodeoxicolic (13-15 mg/ kcorp/zi) îmbunătăţeşte atât markerii biochimici cât şi starea clinică a pacientului, cu condiţia ca tratamentul să fie început precoce. În cazul lipsei de răspuns sau intoleranţei la acidul ursodeoxicolic, a doua linie terapeutică este reprezentată de acidul obeticholic, în doză de 5 mg/zi iniţial, cu creştere până la 10 mg/zi. Pentru tratamentul pruritului se administrează cu efecte variabile: colestiramina 8-12 g/zi, rifampicina, plasmafereza, expunere la ultraviolete. Consecinţele metabolice sunt tratate similar ca în alte cazuri de CH.

Lecturi recomandate

1. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 (145-172).

IV. HEPATITE CRONICE DE CAUZE METABOLICE

HEMOCROMATOZA EREDITARĂ

Definiție. Epidemiologie

Hemocromatoza ereditară (HE), modelul clasic al bolilor prin încărcare cu fier, este o anomalie înnăscută a metabolismului fierului, cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin creşterea absorbţiei intestinale a fierului şi depunerea secundară a acestuia în țesuturi.

Hemocromatoza ereditară, determinată de mutații ale genei HFE (localizată pe cromosomul 6) este cea mai frecventă boală metabolică ereditară în populaţia caucaziană, concentrată în special în nordul Europei (unde se crede că îşi are originea), cu o frecvenţă de 1 la 200 persoane. Defectul genetic este prezent cu aceeaşi frecvenţă la ambele sexe dar boala este mult mai frecvent simptomatică, mai severă la persoanele de sex masculin (sexul feminin pare a fi protejat prin sarcină, pierderi menstruale).

Tablou clinic

Simptomatologia hemocromatozei este rezultatul încărcării cu fier (cauze numeroase) în țesuturi şi organe.

Hemocromatoza ereditară are o evoluţie îndelungată asimptomatică; primele manifestări sunt evidente clinic de obicei după 45-50 de ani, deoarece, deşi acumularea fierului se face treptat, de la naştere necesarul crescut de fier în copilărie împiedică instalarea încărcării cu fier.

Tabloul clinic clasic al bolii este cel al diabetului bronzat care asociază o triadă clinică: melanodermie, ciroză hepatică, diabet zaharat.

Semnele şi simptomele bolii sunt secundare depozitării fierului în țesuturi şi organe parenchimatoase: tegument, ficat, pancreas, cord, articulații. Manifestările clinice se asociază în grade variabile în funcţie de atingerile viscerale multiple: *melanodermie*, *deformări ale unghiilor*, *afectare hepatică* (hepatomegalie, ciroză, hepatocarcinom), *cardiomiopatie non-obstructivă*, *artropatie cronică* de tip mecanic sau inflamator, *diabet zaharat*, *disfuncții endocrine* (hipotiroidie, disfuncții sexuale, impotență, infertilitate etc).

Afectarea hepatică şi diabetul zaharat sunt mai frecvent întâlnite la bărbaţi, iar la femei atingerea articulară şi astenia.

Anamneză atentă ar putea ridica suspiciunea de încărcare cu fier, în situaţiile în care pacienții relatează prezenţa unei astenii neexplicate de altă cauză asociată cu artralgii. Se consideră că triada astenie, artralgii, valori crescute al aminotransferazelor (sindromul celor trei ”A”) este înalt sugestiv pentru hemocromatoză.

Date paraclinice

Explorarea unui sindrom de încărcare cu fier comportă următoarele etape: *confirmarea biologică* a anomaliilor metabolismului fierului, *confirmarea depozitării tisulare* a fierului, *diagnosticul etiologic*.

a. ***Date biologice*** **(Tabelul XVI)**:

- *sideremie* – crescută;
- *feritina serică* – crescută; feritina este o proteină care fixează fierul şi este cel mai fidel marker biologic pentru evaluarea depozitele de fier din organism.
- *indicele (coeficientul) de saturaţie al transferinei (IST)* – crescut. IST este testul de primă intenţie indicat la pacienţii la care se suspectează hemocromatoza; IST > 45% este înalt sugestiv (cu valoare diagnostică) pentru hemocromatoză. *IST* se calculează indirect, ca raport procentual dintre nivelul seric ale fierului şi capacitatea totală de legare a fierului (CTLF) a cărei valoare exprimă cantitatea de transferină circulantă. IST = (sideremie/CTLF) x 100.

Tabel XVI. Valori normale ale parametrilor serici ai fierului

	Fier seric	**Capacitatea totală de legare a fierului (CTLF)**	**Indicele de saturaţie a transferinei (IST)**	**Feritina**
Bărbaţi	65– 175 µg/dl 12–32 µmol/dl (SI)	250–450 µg/dl 45–76 µmol/l (SI)	20%–50%	18–270 ng/ml
Femei	50–170 µg/dl 9–30 µmol/l	250–450 µg/dl 45–76 µmol/l	20%–50%	18–160 ng/ml

b. ***Confirmarea depozitării tisulare a fierului***

Explorarea depozitelor de fier din ţesuturi se face prin evaluarea lor la nivelul ficatului; se poate realiza prin metode directe, invazive (puncţie biopsie hepatică) sau indirecte (rezonanţă magnetică nucleară, computer tomografie, susceptometrie hepatică biomagnetică), metode care evaluează încărcarea hepatică cu fier.

Puncţia biopsie hepatică (PBH). Depozitarea fierului la nivelul ficatului se face sub formă de feritină şi hemosiderină. Examenul histologic (coloraţie Perls) şi biochimic al produsului de biopsie oferă următoarele elemente: *confirmă încărcarea hepatică cu fier* (depozite de hemosiderină), *precizează localizarea depozitelor de fier* (pentru hemocromatoza ereditară este caracteristică acumularea parenchimatoasă), *permite evaluarea semicantitativă a fierului hepatic, estimează gradul leziunilor de fibroză şi al nodulilor cu fier* (locul de elecţie pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom). PBH, mult timp gold standard de diagnostic al hemocromatozei şi al încărcărilor hepatice cu fier, este indicată în prezent în unele cazuri pentru evaluarea fibrozei hepatice.

Tomografia computerizată are sensibilitate şi specificitate redusă pentru detectarea şi cuantificarea fierului tisular, motiv pentru care nu este utilizată în prezent pentru evaluarea capitalului de fier hepatic.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) este considerată o metodă neinvazivă şi cu mare sensibilitate pentru evaluarea încărcării hepatice cu fier; este metoda de preferat pentru diagnosticul şi, mai ales, supravegherea pacienţilor cu hemocromatoză (atât pentru urmărirea eficacităţii tratamentului cât şi pentru identificarea nodulilor suspecţi de hepatocarcinom).

Susceptometria hepatică biomagnetică (*Biomagnetic Liver Susceptometry* – BLS) este considerată în prezent cea mai specifică şi sensibilă metodă de evaluare directă, neinvazivă a fierului hepatic.

c. *Diagnosticul etiologic/genetic*

Diagnosticarea unui sindrom de încărcare cu fier (profil biologic) obligă la stabilirea cauzei şi mecanismului de producere al acestuia deoarece cauzele sun numeroase (**Tabelul XVII**). Pentru stabilirea etiologiei unui sindrom de încărcare cu fier se începe cu o anamneză şi un examen clinic minuţios, insistând asupra:

- aport excesiv de fier exogen (preparate de fier, poliminerale, transfuzii repetate);
- consumului cronic de alcool;
- elementelor clinice sugestive pentru o boală hepatică cronică (ulterior examenele paraclinice stabilind etiologia şi gradul afectării funcţiei hepatice);
- existenţa obezităţii, în special cea androidă, asociată sau nu cu diabet zaharat;
- existenţa unei afecţiuni hematologice (talasemie, anemii sideroblastice, anemii hemolitice ereditare etc.).

Tabel XVII. Cauzele şi clasificarea sindroamelor de încărcare cu fier

Hemocromatoza ereditară ▪ Corelată cu mutaţii HFE ▪ Necorelată cu mutaţii HFE - Hemocromatoza juvenilă (HFE 2) - Mutaţiie receptorului transferinic (HFE 3) - Mutaţiile feroportinei (HFE 4) - Sindromul african de încărcare cu fier **Sindroame de încărcare primară cu fier** ▪ Aceruloplasminemia ▪ Atransferinemia ▪ Încărcarea neonatală cu fier	**Sindroame de încărcare secundară cu fier** ▪ Anemii - Talasemia majoră - Anemia sideroblastică - Anemii hemolitice cronice - Anemia aplastică - Deficitul de piruvat kinază - Anemia responsivă la piridoxină ▪ Încărcare parenterală cu fier - Transfuzii - Hemodialize repetate - Administrare de fier injectabil ▪ Boli hepatice cronice - Porfiria cutanată tardivă - Hepatita B şi C - Boala alcoolică a ficatului - Steatohepatitele non alcoolice - Şunturi portocave ▪ Hepatosideroza dismetabolică

Dacă se exclud cauzele secundare ale încărcării cu fier, se impune testarea genetică, gold standard actual în explorarea hemocromatozei; statusul homozigot C282Y este criteriul major de diagnostic pentru hemocromatoza gnetică.

Diagnostic

Diagnosticul hemocromatozei presupune parcurgerea a cinci etape:

- prezumţia clinică în prezenţa unei simptomatologii variate (astenie, artralgii, afectare hepatică etc.), hipersideremie fără altă cauză evidentă;
- determinarea IST – o valoare normală exclude hemocromatoza;
- testarea pentru mutaţiile HFE – statusul homozigot C282Y confirmă diagnosticul;
- estimarea supraîncărcării cu fier – determinarea feritinemiei;
- stadializarea bolii (pentru stabilirea conduitei terapeutice) în funcţie de modificările biochimice, simptomatologie, calitatea vieţii.

Confirmarea unui caz de hemocromatoză genetică obligă la *testarea genetică a tuturor membrilor familiei*; cazurile diagnosticate prin screening sunt frecvent în stadii precoce, curabile.

Tratament

Hemocromatoza genetică HFE este probabil singura boală genetică care dacă este diagnosticată precoce poate fi tratată eficient şi simplu, printr-un tratament ieftin şi accesibil (***flebotomie*** săptămânală (450-500 ml) până când feritinemia scade <20 μg/l iar saturaţia transferinei < 16%). Monitorizarea şi eficienţa terapeutică se evaluează în funcţie de valorile feritinemiei, hemoglobinei şi hematocritului. Flebotomiile se efectuează iniţial săptămânal, în funcţie de feritinemie şi toleranţă, pentru ca după obţinerea unei feritinemii de 50 μg/L, să se distanţeze la 1-4 luni.

Scopul tratamentului este ca toată viaţa feritina să fie menţinută sub 50μg/L. În cazul în care hemoglobina scade sub 11g%, flebotomiile se întrerup.

Transplantul hepatic constituie singura alternativă terapeutică la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată.

Complicații

Complicațiile hemocromatozei ereditare sunt date de complicațiile afectărilor cronice organice multiple, de regulă cele ale cirozei hepatice. Tebuie subliniat faptul că pacienţii cu hemocromatoză ereditară au un risc de peste 200 de ori mai mare de a dezvolta *cancer hepatocelular* decât populaţia generală.

Profilaxie, *screening*

Profilaxia primară a bolii este posibilă prin aplicarea *screening*-ului familial şi populaţional; profilaxia secundară, a complicaţiilor se realizează prin tratarea corectă a cazurilor diagnosticate precoce.

Screening-ul familial permite diagnosticul formelor de boală pauci/ asimptomatice, corespunzătoare unor depozite de fier minime. Principiul *screening*-ului familial se bazează pe modul de transmitere a bolii, după un model autosomal recesiv, numai de la purtătorii de genă HFE mutantă (C282Y). Diagnosticarea unui pacient cu hemocromatoză ereditară impune investigarea obligatorie a tuturor rudelor de gradul întâi ale pacientului. Probantul (pacientul nou diagnosticat) provine de cele mai multe ori din doi părinţi heterozigoţi, motiv pentru care fraţii săi au cel mai mare risc de a fi homozigoţi; ca regulă generală, copiii probantului sunt cel puţin heterozigoţi. *Screening*-ul genetic este indicat familiilor cu probant homozigot pentru hemocromatoză.

Hemocromatoza ereditară îndeplineşte criteriile OMS de afecţiune care are indicaţie de screening, justificat din următoarele raţiuni:

- incidenţă relativ crescută în populaţia generală (caucaziană);
- hemocromatoza ereditară este singura boală genetică ce beneficiază de un tratament eficient, sigur şi economic;
- apariţia leziunilor de fibroză hepatică (ciroza) reprezintă principalul factor de prognostic infaust;
- diagnosticul precoce, înaintea instalării leziunilor viscerale ameliorează net morbiditatea şi mortalitatea.

Lecturi recomandate

1. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(1): 328-343.
2. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. European Association For The Study Of The Liver. *J Hepatol*. 2010; 53(1): 3-22.
3. Cojocariu Camelia, Trifan Anca, Stanciu C. Hemocromatoza ereditară. Sindroame de încărcare cu fier. În Stanciu C. *Boli cronice hepatice. Ghiduri şi protocoale de practică medicală*, Ed Junimea, Iaşi 2008: 38-63.

BOALA WILSON

Definiție. Epidemiologie

Boala Wilson este o afecțiune determinată de un defect genetic (gena ATP7B) cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată printr-un metabolism deficitar al cuprului cu depunerea excesivă a acestuia în diverse organe: ficat, sistem nervos, cornee, rinichi, cord, sistem osos. Definiția clasică a bolii – ***degenerescență hepato-lenticulară*** – subliniază afectarea/simptomatologia principală a bolii: afectarea hepatică și neurologică.

Frecvența bolii este estimată la 1/30.000 de nașteri iar frecvența defectului genetic este apreciată la 1/90-100 persoane. Ca și în alte boli autosomal recesive, există zone cu concentrare mare de cazuri, fapt explicat prin consanguinizare.

Tablou clinic

Având în vedere multitudinea de organe în care se depune cuprul, simptomatologia bolii poate fi foarte variabil, asociind simptome variate, în funcție de gradul afectării organice.

Manifestări hepatice

Acestea sunt extrem de variate, de la hepatomegalie asimptomatică până la insuficiență hepatică acută (adesea fatală). Debutul poate mima o insuficiență hepatică acută asociată cu hemoliză, o hepatită cronică (fără nimic deosebit față de celelalte forme, manifestările neurologice apărând la 2-5 ani), sau direct o ciroză hepatică.

Manifestările hepatice cu care se poate prezenta un pacient cu boală Wilson au un spectru clinic foarte larg: *hepatomegalia asimptomatică, splenomegalia izolată, valori persistent crescute ale transaminazelor* (fără cauză evidentă uzuală), *steatoza hepatică, hepatita acută, hepatita cronică, ciroza hepatică* sau *insuficiența hepatică fulminantă.* În cazul unui pacient cu insuficiență hepatică acută (fără o cauză evidentă), valoarea redusă a FA, cu GGT crescut și hepatocitoliză modestă trebuie să conducă la suspiciunea bolii Wilson. Manifestările hepatice nu apar niciodată înaintea vârstei de 3-5 ani.

Manifestări neuropsihice

Manifestările neurologice, posibil prezente și la vârsta copilăriei, sunt exprimate obișnuit mai târziu decât cele hepatice, adesea în al treilea deceniu.

Cele mai multe manifestări neurologice sunt de tip extrapiramidal și se exprimă ca: t*ulburări de mișcare (tremurături, mișcări involuntare), disartrie, distonie rigidă, sindrom pseudobulbar, convulsii, cefaleea migrenoidă, tulburări de somn.*

Manifestările psihice sunt prezente de multe ori din copilărie, dar de cele mai multe ori sunt ignorate sau incorect interpretate: *depresie, comportament bizar, pierderea randamentului școlar.*

Manifestări oculare

Manifestările oculare din boala Wilson sunt secundare depunerii Cu în membrana Decement la nivelul limbului sclero-cornean, relevate ca inel Kayser-Fleischer, şi la nivelul cristalinului, exprimate prin cataractă. *Inelul Kayser-Fleischer* poate fi observat direct ca o bandă pericorneană de culoare galben-brun-verzui. Examinarea se face cu ajutorul lampei cu fantă, inelul fiind prezent în aproape 60% dintre cazurile cu manifestări hepatice şi la peste 95% din cazurile cu manifestări neurologice. *Cataracta* are dispunere caracteristică a depozitelor (”sunflowers”) şi particulară prin faptul că nu afectează funcţia vizuală.

Alte manifestări clinice: cutanate, renale, osteo-articulare, cardiomiopatie, pancreatită.

Date paraclinice

- *Biologic* – ceruloplasmina scăzută (de obicei sub 20 mg/dl), cupremia scăzută, cupruria (estimează nivelul Cu seric neîncorporat în ceruloplasmină) crescută.
- *Determinarea concentraţiei cuprului tisular hepatic* (PBH) – confirmă depozitarea hepatică a Cu, dar nu este utilizată de rutină pentru diagnostic.
- *Testarea genetică*

Diagnostic

Diagnosticul bolii Wilson porneşte de la prezumţia clinică (de obicei pacient tânăr cu afectare hepatică la care s-a exclus etiologie uzuală, care asociază manifestări neuropsihice); manifestările hepatice, neuropsihice şi inelul Kayser-Fleischer sunt repere clinice fundamentale în recunoaşterea bolii Wilson. Diagnosticul este confirmat de datele biologice: ceruloplasmina scăzută, cupremia scăzută, cupruria crescută.

Tratament

Tratamentul are ca scop reducerea depozitelor tisulare de cupru, prin ***dietă*** (se evită consumul cu preparate de ficat, fructe de mare, ciocolată, alune, ciuperci) şi tratament farmacologic: agenţii chelatori şi de blocare a absorbţiei Cu la nivelul tubului digestiv.

Tratament farmacologic

D-Penicilamina (acţionează prin creşterea eliminării urinare a cuprului) este cel mai folosit agent terapeutic; doza este de 1,5-2 g/zi (în 4 prize). Ameliorarea semnelor clinice de boală hepatică apare în medie după 2-6 luni şi se consolidează pe durata primului an de la iniţierea tratamentului. Pentru stabilirea eficacităţii tratamentului, acesta trebuie să continue minimum 2 ani. Efectele adverse ale tratamentului sunt numeroase: reacţii de hipersensibilitate, leucopenie, trombocitopenie, adenopatie, nefrotoxicitate etc.

Trientine este indicat în tratamentul bolii Wilson pentru cazurile de intoleranţă la D-penicillamină, având un efect cupruretic mai mic decât al penicilaminei, dar este eficace fiind recomandată ca primă linie de tratament. Dozele standard sunt de 750-1500 mg/zi, în 2-3 prize. Efectele adverse: reacţii lupice, supresie medulară.

Zincul (50 mg/zi) interferă cu absorbţia Cu la nivel intestinal. Efectele adverse sunt minime şi se limitează la acţiunea iritantă gastrică.

Transplantul hepatic

Transplantul hepatic poate fi indicat în urgență, la pacienții cu insuficiențe hepatice acute, sau electiv la pacienții cu ciroză hepatică.

Profilaxie, screening

Spre deosebire de hemocromatoza ereditară în care se poate pune în discuție screening-ul genetic în populația generală, în boala Wilson acesta nu este posibil deoarece gena ATP7B are peste 320 mutaţii şi 80 polimorfisme. Screening-ul familial este justificat și indicat rudelor de gradul întâi ale oricărui pacient nou diagnosticat cu boală Wilson.

Lecturi recomandate

1. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85.
2. Eve A. Roberts, Schilsky M. AASLD Practic Diagnosis and Guidelines. Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology*, 2008; 47(6):2089-2112.
3. Balan Gh, Stanciu C. Boala Wilson. Ghid de diagnostic şi tratament. În Stanciu C. *Boli cronice hepatice. Ghiduri şi protocoale de practică medicală*, Ed Junimea, Iaşi 2008: 64-84.

V. HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Efectul nociv al alcoolului asupra ficatului este susţinut de observaţii clinico-patologice şi studii epidemiologice largi. Populaţiile cu consum ridicat de alcool pe locuitor asociază o prevalenţă mare a cirozei hepatice alcoolice; perioadele de prohibiţie, scăderea consumului de alcool au determinat reducerea acestei prevalenţe. Riscul de dezvoltare a cirozei este direct proporţional cu cantitatea de alcool ingerată, continuitatea şi durata acestui consum. Relaţia consum de alcool-ciroză hepatică alcoolică nu este obligatorie; un procent mare de alcoolici nu dezvoltă ciroză (doar un procent de 15% din consumatorii cronici de alcool dezvoltă ciroză). Alţi factori sunt la fel de importanţi în producerea cirozei hepatice alcoolice: predispoziţia genetică, sexul (femeile au risc mai mare), malnutriţia şi alţi factori neidentificaţi încă.

Cantitatea de alcool admisă ca fiind necesară pentru efecte nocive hepatice este de 70 g/zi la bărbaţi şi 20-30 g/zi la femei, timp de minimum 5 ani.

Boala hepatică alcoolică îmbracă trei forme: ficat gras (steatoză), hepatita cronică alcoolică şi ciroza hepatică alcoolică.

STEATOZA HEPATICĂ

Steatoza hepatică apare după consum moderat sau mare de alcool pentru perioade de timp variabile (chiar scurte). În hepatocite se acumulează grăsimi sub formă de picături mici (microvezicule) sau mari (macrovezicule) care realizează o *infiltrare grasă a ficatului*. În stadiul de steatoză nu există infiltrat inflamator, dar se poate evidenţia *fibroză perivenulară* sau *perihepatocelulară*.

Tablou clinic

În general este asimptomatică, dar infiltrarea grasă severă se poate asocia cu astenie, anorexie, greaţă, disconfort abdominal, hepatomegalie dureroasă, icter (15% din cazuri). Uneori sunt prezente semne de hipertensiune portală (ascită, varice esofagiene).

Examen paraclinic

Biochimic se descriu: transaminaze moderat crescute, fosfataza alcalină, GGT, gama-globulinele crescute şi, într-un sfert din cazuri, albuminele scăzute. Bl poate fi crescută (predominant indirectă) ca urmare a hemolizei induse de alcool. TGO este mai mare decât TGP şi nici una nu depăşeşte 300 UI/l. FA este de 2-3xN şi uneori este singura anomalie.

Alţi markeri biochimici sau hematologici care orientează spre consumul cronic de alcool: scăderea K, Mg, fosfaţilor şi creşterea volumului eritrocitar mediu.

Ecografia (**Fig. 3**) evidenţiază un ficat mare şi strălucitor cu *creşterea ecogenităţii* (mult mai alb comparativ cu parenchimul renal) şi atenuare

posterioară; este utilă pentru diagnosticul hipertensiunii portale şi pentru diagnosticul cirozei hepatice subclinice. Uneori, steatoza hepatică este dispusă în plaje, situaţie în care trebuie avut în vedere diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni circumscrise. CT şi RM aduc date similare şi nu sunt necesare pentru diagnostic, nefiind cost eficiente.

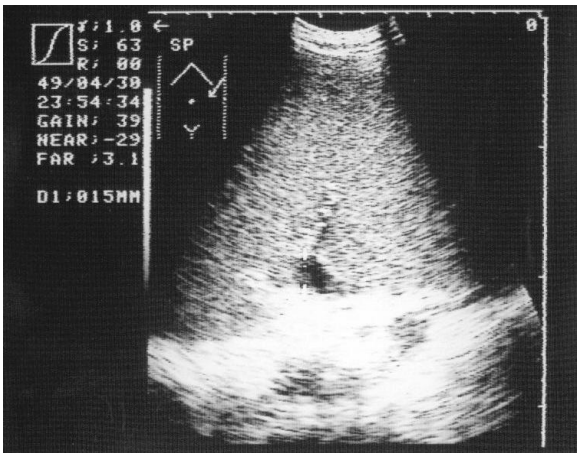


Fig. 3. Aspect ecografic sugestiv pentru steatoza hepatică
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

PBH nu este necesară în faţa unui tablou clinic tipic, dar este indicată când evoluţia este nefavorabilă sau diagnosticul incert. *Examenul histologic* evidenţiază depuneri predominant macroveziculare de lipide în zonele centrolobulare.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză (care consemnează consumul de alcool), examenele biochimice, ecografia şi eventual examenul histologic. *Diagnosticul diferenţial* trebuie făcut cu steatohepatita non-alcoolică, hepatita alcoolică, ciroza hepatică alcoolică compensată, alte hepatite cronice asociate cu steatoză (în special virală C).

Prognostic

Cea mai mare parte din pacienţii care renunţă la alcool se vindecă. Dacă se continuă consumul de alcool, evoluţia este spre hepatită alcoolică şi ciroză hepatică decompensată.

Tratament

Tratamentul constă în abstinenţă de la alcool, steatoza fiind reversibilă după 4 săptămâni de abstinenţă. Benzodiazepinele în doze mici pot fi administrate pentru sedare. Se recomandă şi multivitamine (hidrosolubile) şi acid folic, acestea fiind deficitare la alcoolici.

HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Hepatita cronică alcoolică defineşte apariţia la un pacient consumator cronic de alcool, alături de modificările specifice steatozei, a *necrozei hepatocitare*, a *infiltratului inflamator polimorfonuclear*, a *corpilor Mallory*, a *mitocondriilor gigante* şi a *activării celulelor Kupffer*.

Spectrul clinic al hepatitei alcoolice este variat: asimptomatică, HC persistentă, HC activă şi fulminantă; există forme *icterice, anicterice* şi *colestatice*.

Tablou clinic

Simptomele frecvente sunt astenia, anorexia, slăbiciunea musculară, febra, icterul, scăderea ponderală, durerea în hipocondrul drept. O minoritate dintre pacienţi se prezintă la debut cu simptome de *insuficienţă hepatică* (encefalopatie hepatică, ascită, edeme), *hemoragie digestivă superioară.*

Examenul fizic evidenţiază hepatomegalie dureroasă, eventual splenomegalie, febră, stigmate cutaneo-mucoase de boală cronică hepatică, icter, rar, edeme periferice şi ascită.

Examen paraclinic

Examenele de laborator evidenţiază următoarele modificări:

- anemie (frecvent cu macrocitoză) datorată unor factori complecşi: deficit de fier prin sângerări gastrointestinale, deficit de vitamina B6, folaţi, hemoliză şi hipersplenism;
- leucocitoză;
- trombocitopenia datorată fie supresiei medulare induse de alcool, fie deficitului de folaţi sau hipersplenismului;
- hipokalemia, hipofosfatemie, hipomagnezemie;
- TGP, TGO crescute, dar mai mici decât 10xN; TGO mai mare decât TGP, deoarece sinteza de TGP este redusă din cauza deficitului de B6;
- colestază: FA şi GGT crescute;
- albumina scăzută;
- IQ scăzut.

Examenul histologic evidenţiază modificările de steatoză asociate cu balonizarea hepatocitelor, corpi Mallory, infiltrat inflamator cu PMN (localizat centrolobular), fibroză în jurul venei centrolobulare.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe circumstanţele epidemiologice, simptome, examenele biochimice (sugestive fiind creşterea predominantă a TGO comparativ cu TGP, creşterea GGT, a FA), examenele hematologice (anemie, leucocitoză, trombocitopenie) asociate, când PBH este posibilă (IQ, trombocite acceptabile), cu examenul histologic.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie să considere HC virale (mai ales C care împarte cu cea alcoolică caractere histologice şi biochimice), când transaminazele sunt mai mult de 10xN şi cu injuria hepatică datorată medicamentelor (acetaminofen).

Evoluţie. Prognostic

Evoluţia pe termen scurt poate fi nefavorabilă, o parte din pacienţii internaţi agravându-se în ciuda abstinenţei şi tratamentului, 4-40% decedând. Pe termen lung, HC alcoolică evoluează în 5 ani în proporţie de 50% spre ciroză hepatică.

Tratament

Tratamentul urmează unele reguli generale:

Abstinenţa de la alcool este prima şi cea mai dificilă măsură terapeutică. În primele zile (2-3 dar şi la 7- 10 zile) poate apărea *delirium tremens* (confuzie, agitaţie, halucinaţii, tremurături, febră, uneori convulsii) care ar putea fi prevenit prin administrarea de benzodiazepine: oxazepam 15-30 mg/zi sau lorazepam 0,5-1 mgx3/zi (se va evita diazepamul).

Suplimentare nutriţională cu:

- Dietă de 2500 Kcal/zi cu procent de proteine normal (în absenţa encefalopatiei);
- Dextroză 10% 1-2 l/zi;
- Soluţii de aminoacizi (Aminohepa, Aminosteril, Hepatamine) 70-85 g/zi;
- Acid folic (1-5 mg/zi), vitamina B1(50-100 mg/zi), B6 (100 mg/zi), K (10 mg i.m./zi);
- Alte suplimente necesare: potasiu, fosfaţi, Mg, Zn.

Corticoizii se recomandă la cei cu hepatită alcoolică severă, asociată cu encefalopatie hepatică şi scăderea IQ; dozele sunt de 40 mg prednison sau prednisolon (sau 32 mg metilprednisolon) timp de 1 lună, urmată de scăderea progresivă a dozei cu discontinuarea tratamentului la 2 luni. Cei cu infecţii sau hemoragii digestive au contraindicaţii pentru astfel de tratament. Efectele sunt discutabile, unele studii susţinând scăderea mortalităţii în urma folosirii corticoterapiei în cazurile de hepatită alcoolică severă.

Pentoxifilina este un inhibitor nespecific de fosfodiesterază care scade producţia de TNF alfa (crescut în hepatitele alcoolice severe). Se administrează în doze de 400 mg x 3/zi timp de 4 săptămâni cu efecte favorabile asupra mortalităţii şi producerii sindromului hepato-renal.

Propiltiouracilul inhibă statusul hipermetabolic şi reduce necroza centrolobulară. Este considerat încă un medicament experimental îm hepatita alcoolică şi se administrează în doză de 300 mg/zi.

Anabolizantele (oxandrolone 60 mg/zi) sunt recomandate cu circumspecţie deoarece determină colestază.

Ornitina-aspartate, silimarina (300-500 mg/zi), *fosfolipidele esenţiale* (300 mg x 3/zi) acţionează ca hepatoprotectoare, antioxidante, fiind considerate benefice în tratamentul hepatitei alcoolice.

Alte medicamente propuse sunt: *D-penicilamina* (ca antifibrozant) 1 g/zi şi *Colchicina* 1 mg/zi, 5 zile/săptămână (antifibrozant).

CIROZELE HEPATICE

Anca TRIFAN, Mihaela DIMACHE, Carol STANCIU

Definiţie

Ciroza hepatică (CH) reprezintă în mod clasic stadiul final şi ireversibil al oricărei afecţiuni cronice hepatice sau expuneri prelungite la factori de agresiune hepatică. Este definită în termeni morfopatologici prin 5 elemente:

- necroze extinse cu sau fără infiltrat inflamator;
- proliferarea difuză a ţesutului conjunctiv (fibroză);
- grade variate de regenerare nodulară;
- modificarea arhitecturii lobulare normale a ficatului;
- vascularizaţie intrahepatică şi intra-acinară deficitară.

Consecinţele acestor modificări se traduc fiziopatologic prin pierderea funcţiei hepatocitelor (manifestată clinic prin icter, coagulopatie, edeme, tulburări metabolice diverse) şi prin apariţia hipertensiunii portale (varice eso-gastrice, splenomegalie). Encefalopatia hepato-portală şi ascita rezultă atât din apariţia insuficienţei hepatocitare, cât şi din hipertensiunea portală.

Elementele de fiziopatologie comune pentru toate complicaţiile cirozei cuprind următoarea cascadă: fibroza avansată şi hiperactivitatea celulei stelate care poate produce constricţia sinusoidelor caracteristice cirozei determină creşterea rezistenţei hepatice cu hipertensiune portală (presiune mai mare de 6 mm Hg, semnificativă clinic când este mai mare 10 mmHg) care determină secundar *vasodilataţie splahnică* cu modificări la nivelul barierei dintre conţinutul intestinal şi patul vascular, favorizând translocaţia bacteriană şi expunerea hepatocitului la antigene bacteriene sau bacterii vii care produc un status inflamator permanent; se asociază *vasodilataţie sistemică* care determină scăderea volumului sanghin circulant, fapt care iniţiază angrenarea unor sisteme neuro-hormonale (sistemul renină angiotensină aldosteron, sistemul nervos simpatic, sistemul arginină-vasopresină care produc *retenţie de sodiu* (care contribuie la apariţia ascitei şi formei refractare), *retenţie de apă* (hiponatremie), *vasoconstricţie renală* (sindrom hepato-renal).

Clasificare

Clasificarea cirozelor hepatice (CH) se face după mai multe criterii. Este de dorit ca diagnosticul final al CH să cuprindă şi elementele cerute de următoarele clasificări.

I. În funcţie de ***morfologie***, cirozele hepatice pot fi:

1. *micronodulare*, caracterizate prin septuri fibroase groase care despart *noduli de regenerare mici*, egali ca dimensiuni; nodulii de regenerare mici sunt caracteristici condiţiilor în care creşterea celulară este deficitară (alcoolism, vârste înaintate, anemii);

2. *macronodulare*, caracterizate prin *noduli de regenerare de diferite mărimi*, despărţite de septuri fibroase mai subţiri; regenerarea este evidenţiată de celule mari cu nuclei mari;

3. *mixte*, cu caractere comune celor două tipuri descrise anterior; sunt la început *micronodulare*, iar pe parcurs apare regenerarea celulară şi *noduli mai mari*, care schimbă aspectul.

La acelaşi pacient ciroza poate trece prin cele două stadii, întâi macronodulară (etapă inițială) apoi odată cu progresia bolii în stadiul micronodular cu septuri groase, care se consideră ireversibil.

După mărimea ficatului ciroza hepatică poate fi: normotrofică, hipertrofică sau atrofică, faze care reprezintă diferite etape de progresie a bolii.

În ultimii ani, odată cu introducerea unor tratamente eficiente pentru cirozele de unele etiologii (virală C, virală B, autoimune, hemocromatoza, boală Gaucher) a apărut evidenţa reversibilităţii fibrozei specific cirozei hepatice şi s-a impus conceptual că ciroza, cel puţin în unele stadii, ar putea fi reversibilă.

II. În funcţie de ***etiologie***, CH pot fi:

1. virale: B, C, D;
2. alcoolice;
3. metabolice: hemocromatoză, boală Wilson, deficienţă de alfa 1-antitripsină, glicogenoză, steatohepatită non-alcoolică;
4. colestază cronică: intra- sau extra-hepatică;
5. obstrucţii venoase: sindrom Budd-Chiari, boală veno-ocluzivă, pericardită constrictivă;
6. autoimune (HCAI, colangită sclerozantă,);
7. toxice şi medicamentoase (metotrexat, amiodaronă);
8. datorate malnutriţiei;
9. criptogenetice.

III. Din punct de vedere ***clinic***, cirozele pot fi:

1. CH latente (asimptomatice, identificate prin examene de laborator);
2. CH manifeste (simptomatice, examen fizic pozitiv).

IV. În funcţie de prezenţa ***decompensării***:

1. CH compensată;
2. CH decompensată:
    a. Portal (vascular);
    b. Metabolic (parenchimatos).

V. În funcţie de ***activitate*** (se aplică atât cirozelor hepatice compensate cât şi celor decompensate):

1. definită histologic: activă şi inactivă;
2. definită biochimic: activă (enzimatic, mezenchimal, imunologic).

Tablou clinic

Tabloul clinic este similar pentru toate tipurile etiologice, acesta fiind diferit în funcţie de stadiul de evoluţie al bolii.

Anamneza poate furniza elemente importante de diagnostic: consum cronic de alcool, hepatită virală, transfuzii de sânge, intervenţii chirurgicale, boli metabolice, consum de medicamente, expunere la noxe chimice, obezitate etc.

Simptomele pacientului depind de stadiul afecţiunii şi de prezenţa sau absenţa decompensării. Debutul este între 35-60 ani, fiind foarte variabil. *În faza latentă*, pacientul poate fi complet asimptomatic şi diagnosticat întâmplător. Cele mai frecvente simptome sunt: *astenie, fatigabilitate, anxietate, scădere ponderală, dureri abdominale, meteorism abdominal, edeme ale gambelor, icter* cu modificarea culorii scaunului şi urinii, *mărirea de volum a abdomenului, tendinţă la sângerare* (gingivoragii, epistaxis, echimoze), *anomalii ale gustului şi mirosului, febră, scăderea libidoului, amenoree*. *Crampele musculare* sunt mai frecvente la populaţia cirotică fiind corelate cu prezenţa ascitei, cu tensiunea arterială scăzută şi cu activitatea plasmatică a reninei. *Steatoreea* este prezentă la cirotici chiar în absenţa alcoolismului sau a pancreatitei cronice, fiind datorată secreţiei scăzute de săruri biliare. *Tulburări ale somnului* cu tendinţa de inversare a ritmului circadian pot fi observate la cirotici şi nu sunt asociate cu encefalopatia hepatică. *Tulburări ale stării de conştienţă, agitaţie, somnolenţă* pot fi observate la cei cu encefalopatie hepatică.

Simptomele sunt explicate parţial prin *insuficienţa funcţională hepatică* (sindromul general de alterare a starii de sănătate: anorexie, astenie, scădere în greutate, somnolenţă, greţuri, vărsături, dureri abdominale, icter, manifestări hemoragipare), iar o parte prin *hipertensiunea portală* (disconfort abdominal, balonări, ascită, edeme, hemoragie digestivă superioară).

Examenul fizic poate evidenţia un spectru variat de anomalii:

- *Starea de nutriţie* a pacientului este deficitară; 20% din pacienţii cu ciroză prezintă malnutriţie proteică. Se observă scăderea ţesutului adipos şi atrofii musculare. Cauza este în principal un deficit de aport (mai ales la alcoolici), dar şi un status hipercatabolic specific ciroticului.
- *Examenul ochilor* evidenţiază frecvent retracţia pleoapelor, dând impresia unei exoftalmii. Prezenţa icterului scleral, a inelului Kayser-Fleischer (în boala Wilson), a hemoragiilor conjunctivale pot fi remarcate.
- *Hipertrofia parotidelor* este frecventă la alcoolici.
- *Buze carminate, limbă roşie depapilată.*
- *Steluţe vasculare, telangiectazii, piele de pergament, eritem palmar.*
- *Contractura Dupuytren* este frecventă în cazul etiologiei alcoolice.

- *Unghii albe* (hipoalbuminemie), *degete hipocratice, osteoartropatie hipertrofică* (frecventă în CH biliară primitivă).
- *Echimoze, purpură, hematoame* (tendinţă crescută la sângerare datorată trombocitopeniei, scăderii sintezei factorilor de coagulare, crioglobulinemiei).
- *Ginecomastie, atrofie testiculară, scăderea pilozităţii.*
- *Circulaţie colaterală abdominală, splenomegalie* (semne de hipertensiune portală).
- *Mărirea de volum a abdomenului* datorată ascitei (cu deformare ”în obuz” când ascita este recentă sau cu ”abdomen de batracian”, lăţit pe flancuri când ascita este veche); sunt prezente semnul ”valului” şi ”matitatea deplasabilă pe flancuri”.
- *Herniile abdominale* (ombilicale, inghinale, ale liniei albe etc.) sunt frecvent asociate cu ascita, dar indicaţia chirurgicală nu trebuie pusă decât în cazuri perfect compensate (risc de precipitare a insuficienţei hepatice).
- *Hepatomegalia* cu suprafaţă neregulată, nedureroasă, dură este un caracter precoce al cirozei hepatice; ulterior ficatul diminuă în dimensiuni devenind *atrofic* (semn de prognostic infaust).
- *Semne cardio-vasculare* datorate unei circulaţii hiperdinamice: tahicardie, hipotensiune, suflu sistolic.
- *Flapping tremor (asterixis)* – în encefalopatie hepatică; *semnul roţii dinţate* în aceeaşi condiţie sau comă.

Tipul de pacient care prezintă mare parte din stigmatele de afecţiune hepatică cronică este numit *tip Chwostek.*

Examen paraclinic

Teste hematologice: anemie normocitară sau macrocitară (deficit de acid folic, vitamină B6); uneori hipocromă, microcitară (după hemoragii digestive); trombocitopenie; leucopenie (hipersplenism); timpul de protrombină prelungit (respectiv IQ scăzut) şi neinfluenţat de administrarea de vitamina K.

Teste biochimice:

1. *Activitatea enzimatică* depinde de procesul de necroză în curs şi de masa hepatocitară restantă. TGP, TGO pot fi variabile, în general moderat crescute, cu indicele de Rittis subunitar. GGT este crescut în etiologia alcoolică, toxică sau virală C sau în regenerarea hepatocitară. Semne biochimice de colestază – creşterea concordantă a GGT şi FA – este observată la valori medii; în etiologiile biliare, sindromul de colestază poate fi pronunţat. Creşterea disproporţionată a GGT poate fi cauzată de apariţia hepatomului şi indică evaluarea valorii alfa-fetoproteinei.

2. *Activitatea mezenchimală* este reflectată de valoarea gama-globulinelor şi a imunoglobulinelor. Gama-globulinele sunt de regulă crescute (22-35%), electroforeza proteinelor îmbrăcând aspectul unei cămile cu două cocoaşe. Ig A sunt crescute în CH alcoolică, IgG în CH autoimună, IgM în

ciroza biliară primitivă. Scăderea albuminelor cu creşterea gama-globulinelor este proporţională cu anastomozele porto-cave. Cupremia poate fi crescută.

3. *Funcţia de sinteză hepatică* este evaluată de IQ (scăzut) sau INR (prelungit), colinesteraza serică (scăzută), anomalii ale factorilor de coagulare (fibrinogen scăzut, factorii II, VII, IX, X scăzuţi), ale inhibitorilor coagulării (antitrombină, proteina C, cofactorul heparinei scăzute) şi ale sistemului fibrinolitic (plasminogen, alfa 2-antiplasmină scăzute). Ciroza hepatică produce modificări atât factorilor procoagulanţi, cât şi anticoagulanţi, boala fiind caracterizată printr-o resetare a echilibrului coagulării; pacientul cu ciroză poate prezenta tendinţă atât spre sângerare, cât şi spre tromboze.

Alfa-fetoproteina trebuie evaluată cu ocazia primului diagnostic pentru a şti o valoare bazală şi a putea interpreta variaţiile. Deşi contestată de unii cercetători, majoritatea practicienilor adoptă în programele de *screening* pentru cancerul hepatocelular atât alfa-fetoproteina, cât şi ecografia la 3-6 luni.

Alte teste mai puţin uzuale, utile pentru evaluarea funcţiei hepatice restante şi pentru formularea prognosticului, sunt: *capacitatea de eliminare a galactozei, testul de toleranţă la amoniu.*

Investigaţii imagistice şi histologice

Definiţa cirozei hepatice fiind în termeni anatomici, ideal diagnosticul ar trebui să fie bazat pe elemente anatomice şi anume pe *demonstrarea nodulilor dispersaţi* în toată masa hepatică, a *fibrozei* şi *modificarea arhitecturii lobulare normale*. Aceste elemente sunt rar disponibile prin vizualizare directă în cursul laparoscopiei sau laparotomiei (nu se indică deoarece poate precipita insuficienţa hepatică), care identifică aspectul nodular al ficatului şi permite prelevarea de biopsii sub viziune directă.

Metodele de evaluare noninvazive ale fibrozei sunt larg acceptate în diagnosticul cirozei hepatice, cea mai fidelă tehnică pentru ciroză fiind elastometria tranzitorie ecografică – Fibroscan. Practic, o valoare mai mare de 12,5-14 kPa pune diagnosticul de F4, care ar fi asimilabilă cu ciroza. Ca orice metodă de investigaţie şi aceasta trebuie interpretată în context clinic, luând în calcul factorii care pot afecta valoarea obţinută: efectuarea evaluării postprandial sau după efort fizic, valori mari ale transaminazelor (x5N), colestaza etc. Metodele serologice care folosesc algoritmuri complexe (Fibrotest) sau simple (APRI) pot fi de asemenea folosite. În condiţii economice limitate, Organizaţia Mondială de Gastroenterologie recomandă APRI care este practic gratis. APRI se calculează foarte facil după formula: TGO / valoarea de referinţă a TGO / Trombocite. O valoare sub 0,5 semnifică absenţa fibrozei, între 0,5-1,5 fibroză sub F2 şi o valoare peste 1,5 anunţă fibroză severă F3 sau F4.

Investigaţiile imagistice au îmbunătăţit şi au contribuit la diagnosticul CH în stadii precoce, permiţând evaluarea următoarelor elemente: 1) modificări structurale ale ficatului, mai ales în sensul neomogenităţii; 2) hipertensiunea portală şi dezvoltarea circulaţiei colaterale; 3) ascita; 4) hemodinamica; 5) modificările vasculare.

Scintigrafia nu oferă date patognomonice pentru ciroză, identificând doar o captare scăzută a radioizotopului de către ficat şi hipercaptare în splină. Nu se mai foloseşte uzual în clinici.

Ecografia (**Fig. 1-3**) poate sugera ciroza indicând *neomogenitatea* ficatului, *nodularitatea*, marginea boselată, hipertrofia lobului caudat, dilatarea portei, *splenomegalia*, circulaţie colaterală; în cazul decompensării, evidenţiază *ascita*. Nu dă relaţii asupra activităţii bolii, gradului de fibroză şi are specificitate şi sensibilitate mică în stadiile precoce. Este utilă pentru supravegherea pacienţilor cu CH, pentru diagnosticul precoce al hepatomului.

Ecoendoscopia evidenţiază circulaţia colaterală la nivelul esofagului şi cardiei, dar nu este folosită curent pentru ciroza hepatică.

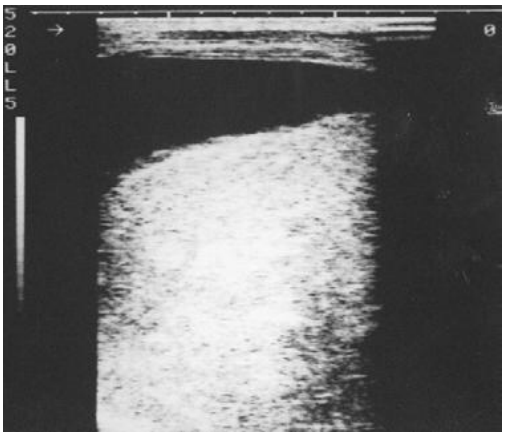


Fig. 1. Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH.
Ascită, margine neregulată a ficatului
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

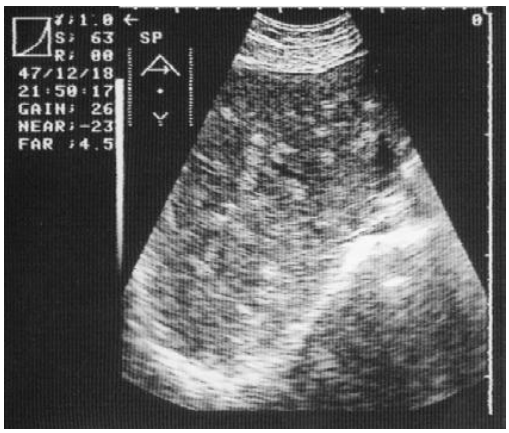


Fig. 2. Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH.
Structură neomogenă a ficatului, nodulară
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

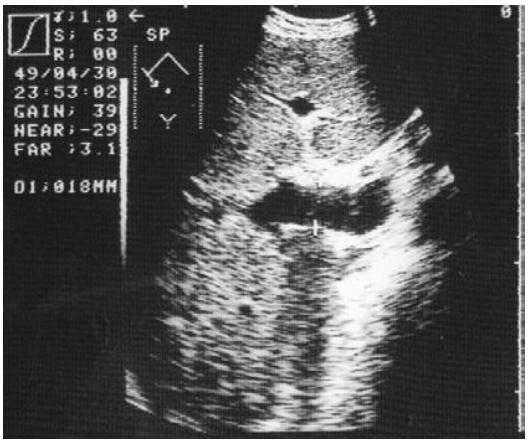


Fig. 3. Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH. Venă portă dilatată.
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Ecografia Doppler color caracterizează hemodinamica portală şi în venele hepatice, evidenţiază trombi, şunturi spontane porto-sistemice, fistule arterio-venoase, măsoară gradientul porto-cav; este esenţială pentru stabilirea indicaţiilor şi efectuarea şuntului porto-sistemic transjugular, precum şi pentru supravegherea unui astfel de şunt. Este utilă în diagnosticul de tromboză de venă portă (frecvent în ciroză, mai ales cea complicată cu hepatocarcinom), în diagnosticul sindromului Budd-Chiari.

Tomografia computerizată cu substanţă de contrast evidenţiază dimensiunea ficatului, nodularitatea, dilatarea portei, circulaţia colaterală perisplenică, para-esofagiană, eventuala ascită. Are avantajul că poate diferenţia nodulii de regenerare de cancerul hepatic incipient.

Rezonanţa magnetică nu furnizează informaţii suplimentare faţă de tomografie.

Examenul histologic al specimenului obţinut prin *biopsie hepatică* poate crea dificultăţi de interpretare; elementele care sugerează ciroza sunt: absenţa tracturilor portale, aranjamente vasculare anormale, prezenţa nodulilor, septurilor fibroase şi a inegalităţii celulare.

Nici o metodă de diagnostic nu are o specificitate şi sensibilitate diagnostică care să depăşească 90%; diagnosticul în fazele compensate ale bolii poate fi dificil.

Endoscopia digestivă superioară şi inferioară poate evidenţia consecinţele hipertensiunii portale (varice esofagiene, gastrice, rectale), gastropatia hipertensivă, ectazii vasculare antrale, ulcere.

CH compensată poate fi descoperită la o examinare de rutină, cu ocazia unor analize biochimice sau a unei operaţii pentru o altă afecţiune. Pacientul poate prezenta *subfebrilitate, steluţe vasculare, eritem palmar, epistaxis, edeme periferice.* Este posibilă *hepatomegalia* dură asociată cu *splenomegalie* care

orientează diagnosticul. *Testele biochimice* sunt aproape normale, singura anomalie putând fi creşterea moderată a transaminazelor şi a GGT. Pacientul poate rămâne compensat până decedează din altă cauză sau după luni, ani de acalmie poate apărea *insuficienţa hepato-celulară* sau *manifestările hipertensiunii portale* (HTP). Este de specificat că HTP este posibilă cu tablou biochimic normal. Prezenţa varicelor esofagiene care nu au sângerat nu se consideră decompensare.

CH decompensată. Pacientul se prezintă de obicei la medic din cauza *ascitei, unei hemoragii digestive superioare prin efracţie de varice esofagiene* sau/şi a *icterului*. Prezintă astenie, slăbiciune musculară, scădere ponderală, febră (se poate datora bacteriemiei cu Gram negativi, hepatocitolizei sau cancerului hepato-celular), flapping tremor. Stigmatele cutaneo-mucoase sunt prezente. Ascita este voluminoasă. *Icterul, ascita* şi *sângerările spontane* sunt semne de gravitate.

Decompensarea vasculară este determinată de hipertensiunea portală şi se manifestă prin: ascită, circulaţie venoasă colaterală porto-cavă, varice esofagiene şi fundice, cu riscul implicit de sângerare, hemoroizi, splenomegalie.

Decompensarea parenchimatoasă (insuficienţa hepatocelulară) este sugerată de apariţia febrei, icterului, foetorului hepatic şi a encefalopatiei hepatice.

Diagnostic pozitiv

Etapele de diagnostic ale unei CH urmează următorul algoritm: 1) stabilirea existenţei afectării hepatice cronice şi a faptului că aceasta este ciroză hepatică; 2) stabilirea etiologiei CH; 3) încadrarea în forma compensată sau decompensată (parenchimatos sau/şi vascular); 4) evaluarea elementului de activitate (activă sau inactivă); 5) diagnosticul complicaţiilor.

Afirmarea suferinţei hepatice cronice se face pe baza tabloului clinic şi biochimic sugestiv. *PBH* cu confirmarea (atunci când PBH nu este contraindicată) *histologică* este ideală. În condiţiile în care histologia nu este disponibilă, metodele non-invazive sunt utile mai ales în diagnosticul cirozei compensate, când alte semne biochimice, endoscopice, ecografice lipsesc (Fibroscan, Fibrotest, APRI). În stadii mai avansate se pot folosi pentru a diferenţia HC de CH câteva elemente biochimice care le discriminează: albumine < 3,5 g/dl; clearence BSF < 6%; IQ < 70%; pseudocolinesteraza serică < 50 mmol/l indică CH. Examenele imagistice şi endoscopia pot furniza elemente suplimentare.

Diagnosticul etiologic nu este întotdeauna posibil. Determinarea markerilor virali: Ac anti-VHD, Ac anti-VHC, ARN-VHC, Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBc, ADN-VHB este obligatorie, CH postvirală reprezentând alături de cea alcoolică principalele forme etiologice. Markerii de autoimunitate gama globulinele, IgG, autoanticorpii sugerează etiologia autoimună, IgM crescut şi

Ac antimitocondriali la o femeie sugerează colangiopatia biliară primitivă (denumită anterior ciroza biliară primitivă), feritină mare la un pacient hiperpigmentat cu artralgii, diabet zaharat sugerează hemocromatoză, insuficienţă hepatică acută asociată cu disfuncţie renală, anemie hemolitică cu valoare disproporţionată a FA faţă de GGT sugerează boală Wilson etc.

În *CH alcoolică,* diagnosticul se orientează după următoarele elemente: istoric de alcoolism, sex masculin, polinevrită, contractură Dupuytren, hepatomegalie, anemie macrocitară sau hemolitică (sindrom Zieve – hiperlipemie, icter, hemoliză), creşterea IgA; microscopic: fibroză septală + steatoză şi corpi Mallory. Tendinţa este de decompensare vasculară, iar evoluţia este mai bună în caz de sevraj.

În *CH posthepatitică (virală, postnecrotică)* diagnosticul se orientează după următoarele criterii: vârsta de debut mai tânără, rar tip Chwostek, frecvent eritem palmar, ficat atrofic, tendinţa de decompensare parenchimatoasă. Markerii virali sunt prezenţi.

*Diagnosticul de activitate***:**

1. *Inactivă* – asimptomatică, transaminaze moderat crescute, gama globuline crescute modic, Ac serici nespecifici absenţi, PBH – lipseşte necroza şi infiltratul limfo-plasmocitar.

2. *Activă* – zgomotoasă clinic, PBH – infiltrat limfo-plasmocitar (pironinofile>50%), gama-globuline mult crescute, IgM, IgG crescute, Ac nespecifici prezenţi.

Diagnosticul stadiului evolutiv: compensată *sau* decompensată (vezi clasificarea Baveno).

În mod clasic, dar astăzi considerat fără acurateţe, decompensarea era divizată în:

1. *Portală* (vascular) – ascita, hidrotorax drept, splenomegalie, circulaţie colaterală superficială abdominală, varice esofagiene.

2. *Parenchimatoasă* – encefalopatie hepatică cronică, icter, scădere ponderală, sindrom hemoragipar, ficat mic, albumine < 2,5 g/dl, IQ < 30%, clearence BSF < 4%, Bl crescută, transaminaze posibil crescute.

De cele mai multe ori elementele decompensării coexistă; în concepţia actuală prezenţa varicelor care nu au sângerat nu semnifică decompensare.

Prognostic

Clasificarea Child-Pugh

Tabloul clinic al CH poate fi foarte variat şi uneori este dificil de evaluat prognosticul. Clasificarea Child-Pugh a încercat prin sumarea unor parametri care măsoară severitatea HTP (ascită, encefalopatie) şi a altora care evaluează funcţia metabolică a ficatului (albumina, icterul) să stabilească clase de prognostic (**Tabelul I**).

Tabel I. Clasificarea Child Pugh

Parametru/ Clasa	**A 1 punct**	**B 2 puncte**	**C 3 puncte**
Bl(mg/dl)	<2.0	2-3	>3,0
Albumina(g/dl)	>3,5	3-3,5	<3,0
Ascita	nu	se remite rapid	dificil de tratat
Encefalopatia	nu	stadiu I, II	stadiu III,IV
Status nutriţional	bun	moderat	redus
IQ(%)	>70	40-70	<40
SCOR	**5-7**	**8-10**	**11-18**

Scorul Child-Pugh oferă un prognostic pe termen scurt fidel; cei din clasa A au un prognostic bun, 10% decompensând într-un an. Dintre cei cu clasa C, 20% decedează în primul an. Pacienţii care au avut un episod de peritonită bacteriană spontană au o supravieţuire la 1 an de 30-45%, iar cei cu un episod de encefalopatie hepatică de 40%.

Un alt scor folosit pentru evaluarea prognosticului cirozei, util pentru stabilirea indicaţiei de transplant este scorul MELD (Model for End-stage Liver Disease) (**Tabelul II**). Există numeroase site-uri gratuite care asistă calcularea scorului care foloseşte următorii parametri: creatinina, bilirubina şi INR-ul, fiind astfel complet independent de vreun factor subiectiv. Un scor MELD peste 15 este indicaţie larg acceptată pentru transplant.

Tabel II. Semnificaţia prognostică a scorului MELD

Scor	**Mortalitate la 3 luni**
>40	100%
30-39	83%
20-29	76%
10-19	27%
<10	4%

O clasificare a cirozei hepatice cu valoare prognostică este *clasificarea BAVENO*, care a ajuns la a VI-a formă. Aceasta clasifică ciroza în stadii evolutive, caracterizate prin mortalitate la un an distinctă faţă de stadiul precedent astfel:

• **stadiul 1** – ciroză hepatică compensată fără varice esofagiene, fără ascită – riscul de deces la 1 an este de 1%;

• **stadiul 2** – ciroză hepatică compensată fără ascită, dar cu varice esofagiene care nu au sângerat – riscul de deces la 1 an este de 3,4%;

• **stadiul 3** – ciroză hepatică decompensată cu ascită, cu sau fără varice esofagiene dar care nu au sângerat – riscul de deces la 1 an este de 15-20%;

• **stadiul 4** – ciroză hepatică decompensată cu sângerare variceală, cu sau fără ascită – riscul de deces la 1 an este de 40-57%;

• **stadiul 5** – ciroză hepatică cu decompensare avansată cu sindrom hepato-renal, sau peritonită bacteriană spontană sau icter sau hiponatremie sau encefalopatie hepatică – riscul de deces la 1 an depăşeşte 80%.

Această clasificare, bazată pe elemente clinice, este foarte uşor de aplicat în practică şi are valoare prognostică dovedită.

Alte elemente importante pentru stabilirea prognosticului sunt:

1. Etiologia alcoolică are un prognostic mai bun, în condiţiile abstinenţei, decât toate celelalte.
2. Icterul persistent este semn de rău prognostic.
3. Răspunsul deficitar la tratament – rău prognostic.
4. Decompensare în afara unor factori precipitanţi – rău prognostic.
5. Ficat mic-rău prognostic.
6. Encefalopatie hepatică – rău prognostic.
7. Hipotensiunea cronică – rău prognostic
8. Hemoragia digestivă prin efracţie de varice esofagiene în condiţiile insuficienţei hepatocitare precipită coma.

Complicaţii – diagnostic şi tratament

a) CONSECINŢE METABOLICE

1. *Balanţă energetică negativă,* numită şi malnutriţie protein-calorică, este observată la 70-80% din cirotici şi se poate documenta prin consum scăzut de oxigen. Se manifestă clinic prin *scădere ponderală* şi *atrofii musculare*.

2. *Dereglări ale metabolismului glucidic* întâlnite în CH sunt de tipul: hipoglicemiei, diabetului zaharat şi tulburării glicogenolizei şi gluconeogenezei.

Hipoglicemia apare când parenchimul funcţional este mult scăzut şi/sau după consum mare de alcool. Este specifică insuficienţei hepatice acute şi stadiilor terminale ale cirozei.

Diabetul zaharat asociat cirozei poate fi de tipul unei intoleranţe la hidrocarbonate sau chiar DZ patent caracterizat prin rezistenţă la insulină (valori mari ale insulinemiei şi glucagonemiei). Este frecvent asociat etiologiei virale C, alcoolice, hemocromatozei. Tratament: dietă, zinc, derivaţii de acid benzoic; insulinoterapie. Utilizarea biguanidelor este controversată.

3. *Tulburări ale metabolismului proteic*. Ficatul este implicat în sinteza şi degradarea proteinelor şi aminoacizilor şi detoxifierea amoniului prin formarea ureei şi glutaminei (formă de transport non-toxică). În CH se produc mai multe tipuri de dereglări: *a) scăderea sintezei proteinelor*, la început fiind evidentă doar hipoalbuminemia cu scăderea progresivă a rezervelor, scăderea masei musculare; *b) dezechilibru între aminoacizii ramificaţi* (catabolism crescut, folosire exagerată la nivel muscular) şi *cei aromatici* (degradaţi insuficient la nivel hepatic), în favoarea celor din urmă care sunt precursorii unor neurotransmiţători şi mediatori (serotonină, noradrenalină); *scădere a sintezei de uree* cu hiperamoniemie şi alcaloză metabolică.

4. *Tulburări ale metabolismului lipidic.* Funcţiile majore ale ficatului în metabolismul lipidic sunt: beta-oxidarea şi cetogeneza, lipogeneza, metabolismul colesterolului şi al acizilor biliari. În CH apare o *scădere a colesterolului*, mai ales a fracţiei esterificate, a HDL, LDL şi VLDL şi o reducere a sintezei lipoproteinelor implicate în funcţiile membranelor celulare cu creşterea trigliceridelor şi apariţia lipoproteinelor atipice. Sărurile biliare sunt prezente în sângele periferic (cu efecte citotoxice şi colestatice), iar dereglarea majoră a metabolismului acestora duce la *malabsorbţia vitaminelor A, D, E, K*.

5. *Dereglări endocrine*. Frecvent în cursul CH apare diabetul zaharat, scăderea T3, cu T4 normal şi eutiroidie, disfuncţii sexuale diverse care îmbracă aspectul unui *sindrom hepato-testicular* la bărbat (ginecomastie, impotenţă, infertilitate, atrofie testiculară – adevărată feminizare) sau *sindrom hepato-ovarian* la femeie (dismenoree, amenoree, pierderea libidoului).

6. *Sindrom de imunodeficienţă asociat CH*. Infecţiile bacteriene sunt frecvente şi deseori fatale la pacienţii cu CH decompensată sau nu. Afecţiunile bacteriene comune în CH sunt: peritonita bacteriană spontană în caz de ascită, infecţii ale tractului uro-genital şi bronho-pulmonar; tuberculoza (peritoneală, pulmonară, renală) este o problemă dificilă în CH ca şi infecţiile virale (cytomegalovirus este prezent la peste 60% din pacienţii transplantaţi). Se consideră că incidenţa infecţiilor este mult subestimată. Se pare că o treime din ciroticii internaţi au o infecţie.

7. *Hipovitaminozele*. În CH, deficitul vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) este obişnuită, dar şi deficitul de vitamine hidrosolubile (acid folic, vitamina B1, B2, B6, B12) este posibilă, mai ales în cazul etiologiei alcoolice.

8. *Osteopatia hepatică* cuprinde modificările de tipul *osteoporozei* şi *osteomalaciei* care apar în timpul bolilor hepatice cronice datorate deficienţelor în metabolismul vitaminei D, al gastrinei, al glucocorticoizilor şi consumului de fenobarbital.

Osteopatia hepatică este asimptomatică pentru perioade lungi de timp, iar când devine manifestă apar durerile dorsale, fracturi de compresiune ale corpilor vertebrali; FA, nivelul 25-hidroxicolecalciferolului şi Rx osoasă sunt normale. Ulterior osteomalacia este caracterizată de creşterea valorilor FA, scăderea calciului, fosfaţilor şi a 25-hidroxicolecalciferolului şi de modificări radiologice specifice.

Tratamentul osteopatiei hepatice. Profilactic, se încurajează exerciţii fizice uşoare de rutină, se evită deficienţele de vitamină D, tratamentele cu glucocorticoizi şi factorii de risc (obezitatea, alcoolul, fumatul). Ca tratament se recomandă *calciu 1,2-1,6 g/zi, vitamină D, estrogeni* (2 mg/săptămână transcutan), *calcitonină* sau *bifosfonaţi*.

b) ASCITA ŞI EDEMELE *consemnează frecvent prima decompensare* a CH şi modifică imediat infaust prognosticul.

Ascita este definită simplu prin prezenţa unei cantităţi excesive de fluide în cavitatea peritoneală. Elementele implicate în producerea ascitei sunt: hipertensiunea portală, retenţia renală de sodiu, vasodilataţia arterială splahnică, modificări ale circulaţiei sistemice, formarea de limfă în exces la nivel splahnic şi hepatic şi hipoalbuminemia (scăderea presiunii coloid osmotice).

Tablou clinic

Ascita se poate instala brusc sau insidios, după o perioadă de meteorism şi flatulenţă (vântul care precede furtuna). Când se instalează acut se poate identifica un factor precipitant: hemoragie digestivă superioară, consum de alcool, infecţii sau tromboză de venă portă. Simptomele variază în funcţie de cantitatea de ascită şi rapiditatea instalării; cele mai comune acuze legate de ascită sunt dureri abdominale, senzaţie de tensiune sau dispnee.

Examenul clinic evidenţiază prezenţa lichidului de ascită doar când este în cantitate de peste 1l. Se pot pune în evidenţă: mărirea de volum a abdomenului cu aspect de batracian sau obuz, micşorarea distanţei dintre simfiza pubiană şi ombilic, circulaţie colaterală, evaginarea ombilicului, hernii diverse, matitate cu concavitatea în sus, semnul valului, matitate deplasabilă pe flancuri, ascensionarea diafragmului. Când sindromul ascito-edematos este subclinic, creşterea în greutate cu peste 1 kg în 3-4 zile atrage atenţia asupra sa.

În 5-10% din cazuri, ascita este acompaniată de *hidrotorax*, de regulă drept. *Edemele periferice* apar ca urmare a hipoproteinemiei şi compresiunii venelor cave inferioare de către lichidul ascitic.

Diagnosticul ascitei se face cu ajutorul ecografiei, care o poate evidenţia chiar când este minimă (50 ml) ca pe un spaţiu transonic (semilună în spaţiu interhepatorenal a lui Morisson).

Orice ascită trebuie evaluată prin *paracenteză diagnostică* care va permite investigarea completă a lichidului. Lichidul este în cantitate variabilă (atingând până la 70 l!), este clar, are o culoare gălbuie sau verzuie; o culoare

roşiatică, sanghinolentă trebuie să sugereze malignitatea. Este de regulă *transudat*, proteinele au obişnuit o concentraţie de 1-2 g/dl, iar o concentraţie mai mare trebuie să sugereze infecţia, obstrucţia venelor suprahepatice (sindrom Budd-Chiari) sau o cauză pancreatică. *Citologia lichidului de ascită* evidenţiază celule endoteliale normale şi elemente figurate sanghine (valoare deosebită fiind atribuită leucocitelor). Gradientul de albumină între ser şi ascită (GASA) este foarte util pentru diferenţierea diferitelor tipuri de ascită, calcularea acestuia fiind obligatorie în orice caz (**Tabelul III**). Cu ocazia paracentezei trebuie recoltate *culturi* la patul pacientului pe medii de cultură pentru aerobi şi anaerobi.

Tabel III. Gradientul albuminei ser-ascită (GASA)

GASA > 1,1	GASA < 1,1
Ciroză hepatică (proteine totale în lichid ascita < 2,5 g/l) Insuficienţă cardiacă (proteine totale > 2,5 g/l) Sindrom nefrotic	Neoplazii Tuberculoză Pancreatită

Diagnosticul diferenţial (**Tabelul IV**) al ascitei cirotice se face cu mărirea de volum a abdomenului de alte cauze (tumoare uterină sau ovariană, glob vezical, obezitate extremă) şi cu ascita de alte etiologii: ascita carcinomatoasă, tuberculoza peritoneală, ascita chiloasă (limfoame maligne), cea apărută prin perforaţia unui organ luminal.

Tabel IV. Cauzele ascitei

Cauzele hepatice ale ascitei	**Cauzele extrahepatice**
1. Ciroză hepatică 2. Hepatită alcoolică 3. Insuficienţa hepatică din hepatitele fulminante 4. Obstrucţia venelor suprahepatice (Budd-Chiari) 5. Cancer hepatic 6. Fibroză hepatică (sarcoidoză, sifilis) 7. Şunt arterio-venos 8. Tromboză venă portă 9. Hiperplazie nodulară regenerativă 10. Complicaţii după transplantul hepatic	1. *Boli maligne* (tumori abdominale, metastaze, Hodgkin, leucemie) 2. *Boli cardiace* (pericardita constrictivă, insuficienţă cardiacă congestivă) 3. *Peritonită* (infecţii bacteriene, fungice, paraziţi, peritonită eozinofilică) 4. *Boli renale* (sindrom nefrotic, dializă) 5. *Boli vasculare* (tromboză venă mezenterică, obstrucţie venă cavă inferioară, vasculită peritoneală) 6. *Malnutriţie, malabsorbţie (Whipple)* 7. *Boli pancreatice* 8. *Amiloidoză* 9. *Boli endocrine* (hipotiroidism, hiperstimulare ovariană, sindrom Meigs) 10. *Poliserozită familială paroxistică*

Tratamentul ascitei

Terapia eficientă a ascitei are efecte favorabile asupra simptomelor, stării psihice şi calităţii vieţii pacientului, înlătură riscul peritonitei bacteriene spontane, dar nu prelungeşte viaţa. Spectrul metodelor terapeutice este larg (de la simpla dietă, la paracenteză, şunturi, transplant) şi trebuie aplicat raţional în funcţie de tipul de pacient. Elementele care trebuie considerate când se indică un tratament pentru ascită sunt:

- severitatea simptomelor: un pacient cu ascită minimă asimptomatic nu necesită decât restricţie sodată, pe când unul cu dispnee, hernii ulcerate necesită paracenteză de urgenţă;
- ascita sub tensiune necesită paracenteză.

Tratamentul ascitei trebuie strict monitorizat, o pierdere excesiv de fluide putând precipita encefalopatia hepatică sau insuficienţa renală. Ca regulă generală trebuie reţinut că îndepărtarea completă a ascitei nu este absolut necesară! Se recomandă metode simple de urmărire a tratamentului: 1) cântărirea zilnică a pacientului (dorindu-se o scădere în greutate de 500 g/zi când pacientul are numai ascită şi 1000 g când sunt prezente şi edemele); 2) monitorizarea aportului de lichide şi a diurezei; 3) evaluarea de 2-3 ori pe săptămână a electroliţilor sanghini şi urinari; 4) evaluarea semnelor premonitorii de EH (se recomandă testul ”scrisului de mână” la 2-3 zile).

Ca metodă profilactică pentru apariţia ascitei se recomandă o autosupraveghere a pacientului; orice creştere a greutăţii cu mai mult de 1 kg în 3-4 zile trebuie considerată retenţie şi indică consultul specialistului.

Tratamentul trebuie aplicat *în trepte,* începându-se de la măsuri generale simple, mergând ascendent spre cele mai agresive.

Treapta I - Măsuri generale

1. *Repausul la pat* este suficient în 5% dintre ascite care se remit doar cu această măsură. În poziţie de clinostatism perfuzia renală se ameliorează îmbunătăţind funcţia glomerulară, scade absorbţia tubulară de sodiu, degradarea aldosteronului este crescută şi este favorizat drenajul limfatic al lichidului de ascită.

2. *Dieta hiposodată* (mai puţin de 5-7 g/zi, de dorit 4 g/zi) este o măsură esenţială pentru tratament, fiind urmată de succes în 10-15% din cazuri. Recomandările care trebuie făcute pacientului pentru a reuşi în aplicarea acestei măsuri sunt: 1) să gătească mâncarea fără sare; 2) să nu adauge sare la mâncare şi să evite prezenţa solniţei pe masa de bucătărie; 3) să nu mănânce alimente de patiserie, brutărie, gătite cu bicarbonat; 4) să reducă consumul de lactate, sau proteine bogate în sodiu; 5) să nu consume murături, măsline, telemea, conserve, ape minerale bogate în sodiu, ciocolată; 6) evitarea medicamentelor, perfuziilor bogate în sodiu; 7) îmbunătăţirea gustului mâncării cu condimente care nu conţin sare: oţet, lămâie, pătrunjel, mărar, piper, usturoi etc.; 8) utilizarea sării medicinale fără sodiu. Dieta fără sare este dificilă, marea majoritate a pacienţilor preferând o restricţie moderată de sare şi ajutorul diureticelor.

Aportul lichidian optim este de 1.000-1.500 ml/zi; se scade sub acest volum în hiponatremii severe. Ghidurile internaţionale au devenit mai binevoitoare cu consumul de sare, considerându-se efectele negative ale dietei asupra poftei de mâncare şi riscul de a se agrava malnutriţia deja prezentă.

Treapta II – Tratamentul diuretic

În CH, principalul mecanism pentru retenţia fluidelor este prin hiperaldosteronism (secundar stimulării excesive a *sistemului renină-angiotensină*) care măreşte reabsorbţia tubulară de sodiu şi implicit creşte retenţia de fluide.

Dacă măsurile generale nu au avut rezultatul scontat se trece la ***treapta II***, adăugându-se *diureticele*. Pentru ca tratamentul diuretic să nu fie urmat de complicaţii severe, înaintea instituirii trebuie să fie asigurate o serie de condiţii: absenţa tulburărilor hidro-electrolitice sau acido-bazice, funcţia renală corespunzătoare şi evitarea folosirii antiinflamatoarelor non-steroidiene (precipită insuficienţa renală) sau a vasodilatatoarelor (nitraţi, carvedilol, sartani)

- ***Grupa 1 de diuretice*** – *economizatoarele de* K^+ (antagonişti de aldosteron)

Spironolactona este diureticul preferat, de primă linie în ascita din CH. Produce o diureză moderată, bogată în Na^+. Doza iniţială este de 100 mg/24 ore şi dacă răspunsul este insuficient se creşte treptat doza la 3 zile, până la 400 mg/24 ore. Efectul se instalează la 24 h după administrare. Efecte secundare: ginecomastie dureroasă la bărbaţi, secreţie lactată la femei.

Canrenoat de potasiu are efecte imediate fiind administrat i.v. în doze de 100-800 mg/zi.

Triamterenul – aceeaşi posologie ca spironolactona.

Amilorid – 10 mg iniţial cu creştere treptată până la 40 mg; are avantajul că nu produce ginecomastie.

- ***Grupa II de diuretice de ansă***

Furosemidul este un diuretic cu acţiune rapidă şi puternică, cu durată de acţiune de 3-6 h. Se recomandă în doze de 40-160 mg/zi, de obicei în asociere cu un economizator de K. Are ca posibil efect advers stimularea formării de tromboxan în rinichi cu vasoconstricţie consecutivă şi precipitarea insuficienţei renale. Efecte adverse: hipokalemie, alcaloză hipokalemică, "low salt syndrome", insuficienţă renală.

Xipamide este un diuretic cu acţiune intermediară între furosemid şi tiazidice, fiind considerat de valoare egală cu a spironolactonei pentru tratamentul ascitei cirotice. Doza: 20-40 mg/zi cu administrare în 1-3 doze. Efectul apare în 1 h cu creştere a diurezei pentru următoarele 8 h. Produce diureză cu conţinut ridicat de Na, K, Cl, Mg, Ca. Poate fi utilizat în cazuri în care funcţia renală este deteriorată.

Acid etacrinic 25-100 mg/zi într-una sau două doze produce natriureză şi diureză eficientă, mai ales în combinaţie fie cu spironolactona, fie cu xipamide.

Utilizarea diureticelor din grupa I şi/sau II, singure sau în combinaţie asigură un succes de până la 80%. În practica de rutină, majoritatea practicienilor încep tratamentul cu spironolactonă şi adaugă furosemid în caz de insucces. Evidenţe recente recomandă însă iniţierea terapiei *diuretice combinat* cu spironolactonă şi furosemid cu păstrarea proporţiei de 100 mg spironolactonă la 40 mg furosemid, dozele putând creşte până la 400 mg spironolactonă şi 160 mg furosemid.

Efectele adverse ale diureticelor: precipitarea encefalopatiei, hipopotasemie, hiponatremie, azotemie.

- *Hipopotasemia* se evită prin utilizarea diureticelor de ansă în combinaţie cu spironolactona; se tratează prin administrare orală de K şi eventual şi Mg, deoarece hipomagnezemia se asociază frecvent.
- *Hiponatremia* (< 125 mmol/l) se tratează prin restricţie de apă (700-900 ml/zi), eventual administrare i.v. de soluţie de NaCl 3% urmată de furosemid (pentru a evita mărirea ascitei) sub controlul strict al natriurezei. Dacă funcţia renală este integră se poate administra *manitol* 10% sau *sorbitol* 5%. *Dializa renală* se foloseşte în caz de lipsă de răspuns.

Când cu diureticele din treapta II nu se obţine rezultatul dorit se vorbeşte de o *rezistenţă hemodinamică la diuretice* care se caracterizează clinic prin creşterea valorilor ureei şi creatininei, oligurie şi scăderea Na urinar, prin scăderea volumului circulant eficace asociat cu hipotensiune şi fiziopatologic prin vasodilataţie periferică şi vasoconstricţie renală. Se poate încerca tratamentul prin imersie în apă 5-6 ore pentru a combate vasodilataţia periferică şi asocierea dintre un diuretic tiazidic (nefrix) cu xipamide.

- ***Grupa III de diuretice osmotice*** sunt indicate la cei care nu au răspuns la măsurile anterioare şi au ca scop corectarea hipovolemiei şi hipoalbuminemiei.

Albumina umană desodată sau plasma creşte valorile presiunii osmotice, volumul circulant, filtrarea glomerulară şi diureza. Pentru a preveni ”fuga” în ascită se recomandă administrarea înaintea albuminei, a 100-200 ml soluţii macromoleculare (*plasma expanders*).

Manitolul (10-20%) este un produs care nu este metabolizat sau reabsorbit şi care se elimină în totalitate, iniţiind o diureză destul de săracă în sodiu. Se poate administra numai când funcţia renală este integră.

La un pacient care răspunde la terapia diuretică iniţiată în spital, echilibrul hidroelectrolitic, ureea, creatinina trebuie controlate la 1 săptămână de la externare, apoi lunar. Dacă ascita şi edemele se remit se poate opri la început, tratamentul cu furosemid şi ulterior, chiar şi cel cu spironolactonă, menţinându-se regimul hiposodat.

Treapta III – paracenteza

Această metodă de tratament a ascitei, cunoscută şi folosită din antichitate a avut o perioadă de ”condamnare” în anii '60, când se credea că determină sindrom hepato-renal; ulterior, a revenit în practica curentă, deoarece

studii multiple au indicat că efectuată corect, este sigură şi eficientă. Trebuie avut în vedere că pentru 1 l de lichid de ascită evacuat se pierd aproximativ 10 g proteine şi că malnutriţia pacientului se poate agrava în urma acestei manevre; este necesară şi indicată înlocuirea albuminei pierdută prin administrare i.v. de *albumină desodată*, sau măcar cu dextran 70.

Indicaţiile paracentezei: de primă intenţie în ascita sub tensiune care produce dispnee severă, hernii abdominale voluminoase cu risc de perforaţie; în caz de eşec al terapiei diuretice.

Condiţiile în care poate fi efectuată paracenteza sunt: pacient cu CH cel mult Child B (se exclud cei clasa C), IQ > 40%, Bl < 10mg/dl, creatinina < 3mg/dl, Tr > 40000/mmc. Se evacuează în general 5-10 l într-o şedinţă cu repetare la nevoie de 2-3 ori/săptămână. Pentru fiecare litru de ascită evacuat se administrează 6-8 g albumină desodată, din care, jumătate înaintea evacuării. Albumina poate fi înlocuită cu *plasma expanders*.

Treapta IV - tratamentul ascitei refractare

În cazul unei ascite refractare pot fi considerate câteva metode mai speciale de tratament:

- *Ultrafiltrarea şi reinfuzia ascitei* (reperfuzia lichidului de ascită după filtrare, eventual desodare şi îmbogăţire cu albumină); în prezent, există pompe special care asigură acest procedeu.

- *Şuntul peritoneo-venos* (Le Veen) realizează printr-un tub din plastic cu o valvă care limitează scurgerea unidirecţională a lichidului din cavitatea peritoneală în vena jugulară. Riscuri: peritonită bacteriană, tulburări de coagulare, CID, febră, embolii pulmonare, hemoragii digestive, complicaţii legate de deficite de plasare (pneumotorax, tamponadă cardiacă etc.), mortalitate perioperatorie mare. Este excepţional de rar folosită.

- *Şunt porto-cav transjugular* (TIPS) este o metodă prin care se implantează intrahepatic pe cale jugulară o *proteză metalică* ce uneşte un ram din suprahepatică cu un ram de portă. Metoda utilizată la început doar pentru tratamentul şi prevenirea hemoragiilor digestive prin efracţie de varice esogastrice, realizează o scădere a presiunii portale cu efecte favorabile asupra hemodinamicii pacientului cirotic. Este eficace în 80% din cazuri.

- *Transplantul hepatic*. Orice bolnav cu CH cu ascită refractară ar trebui inclus pe lista de transplant hepatic deoarece şansa unui astfel de pacient să supravieţuiască în următorii 2 ani este de sub 40%.

- În curs de evaluare pentru ascita refractară sunt: *ornipresina, octreotidul* şi *midodrine*.

Peritonita bacteriană spontană (infecţia lichidului de ascită fără o sursă evidentă de infecţie) este o *complicaţie a ascitei* cirotice care apare în circa 8% din cazurile de CH Child B şi C. Apare deseori la pacienţii internaţi, după internare, la pacienţii gravi care au hemoragie digestivă, insuficienţă renală sau au necesitat tehnici invazive. *Infecţia lichidului de ascită* este de

regulă monomicrobiană, germenele fiind reprezentativ pentru flora normală intestinală (*E. Coli, Streptococ grup D*), mecanismul principal implicat fiind translocarea bacteriană. *Tabloul clinic* este variabil, descriindu-se trei tipuri:

1) pacient cirotic care nu a avut ascită, instalează fulminant sindromul ascitic concomitent cu alterarea stării generale, febră, encefalopatie hepatică, icter;

2) bolnav cu ascită, eventual cu un factor favorizant identificat (hemoragie digestivă) care prezintă febră, dureri abdominale difuze, eventual apărare abdominală, dar nu contractură şi care precipită encefalopatia hepatică;

3) bolnav cu ascită care nu prezintă decât simptome minime care nu orientează diagnosticul către peritonita bacteriană spontană, ci doar o agravare a stării generale cu progresia rapidă a insuficienţei hepatice. În faţa unui grad mare de suspiciune, *paracenteza diagnostică* evidenţiază un lichid câteodată tulbure, cu albumine < 1 g/l, capacitate de opsonizare mică a lichidului, pH < 7,25, L > 500/mmc din care jumătate sunt PMN (PMN > 250/mmc); *culturile din lichidul de ascită sunt pozitive* pentru un singur germene, iar *antibiograma* ghidează tratamentul. *Hemoculturile* sunt pozitive în 80% din cazuri şi este posibilă *leucocitoza*. Evoluţia spre sindrom hepato-renal este posibilă şi frecventă.

Tratamentul peritonitei bacteriene spontane trebuie început imediat ce s-au evidenţiat PMN>250/mmc în lichidul de ascită; se instituie *antibioterapia empirică*, indicându-se o cefalosporină de a treia generaţie, cu preferinţă pentru *cefotaxim i.v.* 2g x2/zi, deoarece nu are acţiune nefrotoxică. Se mai recomandă tratamentul cu *amoxicilină - acid clavulanic* sau *ciprinol i.v.* urmate de administrare orală. La pacienţii cu antecedente de peritonită bacteriană spontană sau la cei cu proteine în ascită < 1 g/dl se recomandă profilaxia cu *norfloxacin* 400 mg/zi.

Prognosticul pacienţilor cu peritonită bacteriană spontană este rezervat; 50% decedează la primul episod, 69% din ceilalţi recidivează în primul an, ocazie în care alţi 50% decedează.

c) HEMORAGIA DIGESTIVĂ

Hemoragia digestivă superioară (HDS) prin efracţie de varice esofagiene.

Hemoragia digestivă la un pacient cirotic este frecvent *superioară* (originea deasupra ligamentului lui Treitz), dar cea *inferioară* nu este exclusă. *Cauza* HDS, manifestate prin hematemeză şi/sau melenă, la un pacient cirotic este frecvent, dar nu obligatoriu, *efracţia de varice esofagiene*. Nu trebuie excluse drept posibile cauze de HDS: gastrita erozivă, gastropatia hipertensivă (manifestare a hipertensiunii portale), ulcerul gastric (mai frecvent la pacientul cirotic decât în populaţia generală) sau duodenal, sindromul Mallory-Weiss etc. Hemoragia digestivă inferioară, manifestată prin *rectoragie*, poate avea aceleaşi

cauze ca la pacientul non-cirotic, dar specific acestuia este cea hemoroidală (hemoroizi voluminoşi, consecinţă a hipertensiunii portale) şi colopatia hipertensivă. Orice hemoragie la un cirotic are un grad de gravitate sporit, deoarece CH asociază o coagulopatie de cauză complexă (factori de coagulare deficitari, trombocitopenie, vasopatie, consum sporit de factori de coagulare etc.) şi pentru că homeostazia acestui tip de pacient este foarte precară.

HDS prin efracţie de varice esofagiene (VE)

Una dintre consecinţele notabile ale hipertensiunii portale este formarea circulaţiei colaterale profunde, exprimate clinic prin apariţia *varicelor esofagiene* şi *gastrice*, care incumbă un risc mare de sângerare. Peste 50% din cei diagnosticaţi cu CH dezvoltă VE într-un an şi 90% în 10 ani, iar 30-50% dintre aceştia vor sângera la un moment dat, cu un risc de recurenţă a sângerării de 70%. HDS prin efracţia de VE reprezintă o complicaţie cu prognostic infaust, 30-50% decedând la prima HDS; la clasa Child A, mortalitatea este de 10%, clasa Child B de 40% şi peste 70% la cei cu clasa Child C.

Varicele esofagiene sunt de obicei asimptomatice; pot avea un singur simptom dar de o importanţă deosebită, deoarece pune viaţa pacientului în pericol: HDS**,** de regulă masivă, manifestată cu *hematemeză***,** însoţită sau nu de melenă. De obicei apare seara, în timpul nopţii, sau dimineaţa, nu este precedată de semne premonitorii, este în cantitate de 500-1.000 ml şi poate apărea în reprize (pauze datorate necesităţii acumulării sângelui în stomac). Melena izolată este excepţională. Prezenţa varicelor nu este suficientă pentru a produce hemoragia digestivă; alţi factori sunt la fel se importanţi: gradul hipertensiunii portale, prezenţa atrofiei mucoase, hiperaciditate, tulburări severe de coagulare.

Producerea HDS la un pacient, în marea majoritate a cazurilor cirotic, determină prăbuşirea funcţiei hepatice; anemia şi hipoxia consecutivă duc la alterarea oxigenării celulei hepatice; scăderea TA pune în pericol vitalitatea nodulilor de regenerare; produşii de catabolism ai sângelui în intestin se pare că produc direct injurie hepatică, iar creşterea produşilor nitrogenici precipită encefalopatia hepatică şi coma. Identificarea activă a varicelor esofagiene la pacientul cirotic, descrierea exactă a mărimii, culorii, prezenţa sau nu a semnelor de alarmă pentru iminenţa unei HDS sau a stigmatelor de sângerare, clasificarea lor pe baza acestor parametri pentru a putea stabili necesitatea unui tratament, sunt sarcina endoscopistului. *Endoscopia este metoda ideală de evaluare a varicelor*, permiţând diagnosticul atât al varicelor esofagiene incipiente, cât şi a celor gastrice (care scapă examenului radiologic) şi încadrarea lor în grupe de risc, iar în caz de sângerare, tratamentul endoscopic imediat.

Recunoaşterea prezenţei varicelor esofagiene este simplă (seamănă cu cele de la nivelul membrelor inferioare!); varicele apar ca nişte *proeminenţe sinuoase cu traiect longitudinal*, uneori cu aspect tortuos sau de şirag de mărgele, sau chiar aspect pseudotumoral, de o culoare mai albăstrie (**Fig. 4**).

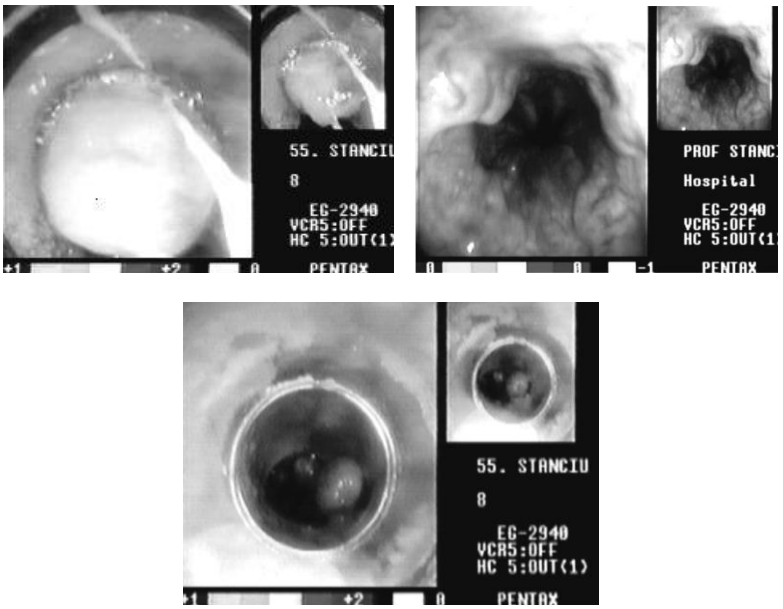


Fig. 4. Aspect endoscopic sugestiv pentru varice esofagiene mari, congestive. Aspect endoscopic al varicelor esofagiene ligaturate cu benzi elastice
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Diagnosticul pozitiv

Există multiple clasificări ale varicelor esofagiene în funcţie de mărime; cea în patru grade se observă în **Tabelul V**. Clasificarea care se recomandă în prezent pentru simplitate şi şansa de a creea un limbaj comun este cea in două grade: varice esofagiene mici şi mari.

Tabel V. Clasificarea varicelor esofagiene în funcţie de mărime

Gradul varicelor	Descrierea varicelor
1	Vene cu traiect strict longitudinal, dilatate, care sunt doar uşor elevate; 1-3 mm
2	Dilataţii tortuoase şi varicozităţi care protruzionează cuprinzând mai puţin de 1/3 din lumen; 3-5 mm
3	Dilataţii tortuoase care protruzionează cuprinzând mai mult de 1/3 din lumen; 6-10 mm
4	Dilataţii venoase cu aspect pseudotumoral care cuprind mai mult de 2/3 din lumen. Peste 10 mm

O altă clasificare, care consideră elementele ce ţin de *mucoasa* care acoperă varicele şi reuşeşte să stabilească un *prognostic* şi unele *implicaţii clinice* este prezentată în **Tabelul VI**.

Tabel VI. Clasificarea varicelor în funcţie de tipul evolutiv

Tip de varice esofagiene	Descriere, riscuri asociate
Silenţioase	Varice albicioase sau albăstrii cu mucoasă care le acoperă intactă; nu au risc de sângerare şi nu necesită tratament
Congestionate	Protruzii albastre sau violacee acoperite de mucoasă edemaţiată prezentând semnul petelor - cireaşă (”cherryspots”), marcaje murale roşii sau aspecte hemocistice, care sunt de fapt dilataţii ale venulelor subepiteliale cu perete foarte subţire (un fel de varice pe varice); aspectul demonstrează iminenţa sângerării sau resângerării şi necesită tratament activ medicamentos sau endoscopic.
Sângerânde	Varice cu sângerare activă printr-o ruptură a suprafeţei unui varice; sclerozarea sau ligatura elastică sunt imperios necesare.
Cu stigmate de sângerare (sângerare stagnată)	Varice care prezintă un cheag aderent la locul efracţiei la ore după HDS sau, la zile după eveniment, a unor dopuri de fibrină sau o elevare ca un mamelon alb (”white nipple sign”) ce astupă defectul.
Trombozate	Varicele după o sclerozare eficace sunt observabile doar ca nişte mici protruzii nodulare albicioase sau cicatrici albe cu modificări de tip cicatriceal şi la nivelul mucoasei învecinate.

Riscul de sângerare depinde în primul rând de mărimea VE, prezenţa marcajelor roşii murale, de clasa Child în care este plasat pacientul (risc maxim la clasa C) şi injuria continuă asupra ficatului (continuarea consumului de alcool, infecţie virală replicative etc.).

Screening-ul varicelor esofagiene este parte integrantă din abordarea pacientului cirotic. Se recomandă endoscopia la toţi pacienţii cirotici. Cei cu VE mari sau mici cu semne roşii murale vor primi profilaxie cu beta-blocante non-selective (BBNS) şi nu se recomadă repetarea endoscopiei. Cei cu VE mici, care nu primesc profilaxie primară vor fi revăzuţi endoscopic la 1-2 ani.

Profilaxia primului episod hemoragic se instituie la toţi pacienţii cu varice esofagiene mari şi la pacienţii cu varice esofagiene mici cu semne roşii murale. ***Opţiunile terapeutice*** constau în BBNS titrate să se obţină o frecvenţă cardiacă de 55-60/min (propranolol – se începe cu 20 mg x 2/zi şi se poate

creşte până la 160 mg/zi, nadolol – se începe cu 40 mg/zi). Efectele adverse al propranololului sunt uneori importante, bradicardie, hipotensiune, bronhospasm, sindrom Raynaud.

Se poate utiliza şi *carvedilolul*, mai ales la cei cu afecţiuni cardiace concomitente, cu reţinere însă la cei cu ascită. Pentru cei care nu tolerează BBNS, se poate realiza profilaxia primară a sângerării prin bandare endoscopică.

Tratamentul HDS prin efracţie de VE

În acelaşi timp cu stabilirea pe criterii clinice a diagnosticului de HDS şi înaintea stabilirii pe baza endoscopiei a cauzei variceale şi a activităţii sângerării, trebuie să se facă eforturi pentru evaluarea pierderilor de sânge şi a consecinţelor hemodinamice.

Măsuri imediate:

- Internarea în serviciu de terapie intensivă sau gastroenterologie cu posibilitate de îngrijiri complexe şi serviciu de endoscopie performant, asigurarea uneia sau a două linii venoase, perfuzie de aşteptare cu soluţii cristaloide.
- Evaluarea parametrilor hemodinamici; pierderea a 800-900 ml sânge produce tahicardie, scăderea TA, a debitului cardiac, a presiunii venoase centrale (PVC).
- Recoltarea grupului sanghin.
- Recoltarea repetată a Ht, Hb.
- Recoltarea Tr, ureei, creatininei, fibrinogenului, electroliţilor, IQ, AT III.
- Plasarea unei sonde gastrice care atestă prezenţa sângelui, permite evacuarea conţinutului şi irigarea stomacului.
- Oprirea alimentaţiei p.o; se reia cu lichide reci.

***Măsuri pentru prevenirea apariţiei altor complicaţii ale cirozei*:**

- Administrarea profilactică a unui antibiotic (ciprofloxacin sau cefotaxim sau ceftriaxone) care previne peritonita bacteriană spontană, alte infecţii, dar şi sindromul hepato-renal;
- *Măsuri de prevenire a encefalopatiei portale*: îndepărtarea conţinutului sanghin intestinal (sursă de amoniu, produşi azotaţi) prin aspiraţie, irigarea stomacului cu soluţii reci cloruro-sodice sau cu manitol, bicarbonat, clisme înalte cu lactuloză, administrare de *Neomicină, Normix* sau perfuzii cu *Ornicetil*.

Efectuarea ***endoscopiei*** pentru a identifica leziunea sângerândă, a atesta activitatea sângerării, a evalua riscul resângerării şi eventual de a aplica tratamente de tipul sclerozării sau ligaturii elastice. În timpul episodului hemoragic endoscopia trebuie să specifice fără dubiu sursa sângerării şi prezenţa altor leziuni potenţial sângerânde.

Momentul când trebuie efectuată endoscopia în caz de HDS: când bolnavul este stabil hemodinamic şi conţinutul gastric este evacuat, în condiţii

de monitorizare (eventual intubare) şi pulsoximetrie. Recomandarea ar fi ca aceste condiţii să fie îndeplinite în primele 12 ore de la prezentare.

Terapia de reechilibrare hemodinamică:

- de preferat, sub controlul PVC pentru evitarea hiperhidratării.
- se administrează soluţii cristaloide (Ringer lactat).
- soluţiile de glucoză sunt folosite drept vector pentru medicamente; nu se recomandă soluţiile de glucoză concentrate, fructoză, xiloză, lipide deoarece cresc presiunea portală şi nici a dextranului deoarece inhibă agregarea plachetară.
- HAES este un substitut acceptabil pentru plasmă.
- soluţiile de albumină umană sunt recomandate când sunt disponibile.
- Plasma proaspătă congelată este utilă atât pentru echilibrarea hemodinamică cât mai ales pentru aportul de factori de coagulare; scopul este menţinerea INR-ului sub 1,5!
- Masă eritrocitară sau sângele integral, având ca scop atingerea unei Hb cuprinse între 7-8g/l cu individualizare în funcţie de vârsta pacientului şi comorbidităţi (se recomandă 10 ml calciu pentru 4 unităţi sânge şi 40 ml bicarbonat pentru a preveni acidoza de transfuzie).

Medicaţia hemostatică are efect discutabil: trombină uscată 2 g p.o x 3/zi.; Venostat (Reptilase-Kramer) 1f (1 ml) i.v. sau s.c. la 6-8 h; Etamsilat (Dicynone) (1f = 250mg) 2 f i.v. apoi 2 f i.m. la 6-8 h; Calciu gluconat 1-2 f/zi i.v. lent; Carbazocromă (Adrenostazin, 1f = 1,5 mg) i.m. sau în perfuzie 1-3 f/zi.

Posibilităţile terapeutice care se adresează *hemoragiei variceale* cuprind mai multe opţiuni, care trebuie folosite modulat, de multe ori în combinaţie, în funcţie de pacient şi experienţa centrului.

Tratamentul cu medicamente vaso-active (**Tabelul VII**)

Acest tip de medicamente *scad presiunea portală* scăzând debitul HDS sau chiar oprind-o, facilitând efectuarea endoscopiei şi a manevrelor terapeutice; ar trebui iniţiat înaintea internării în spital, în salvare sau camera de gardă, anterior oricărei manevre diagnostice. Se folosesc mai multe tipuri de substanţe vaso-active:

Vasopresina a fost primul medicament folosit pentru scăderea presiunii portale în HDS; din păcate are efecte adverse notabile (ischemie miocardică, intestinală, dureri abdominale, paloare, hipertensiune, edem pulmonar acut) care îi limitează folosirea. Utilizarea în combinaţie cu *nitroglicerina* scade efectele adverse. Doza recomandată 0,4-0,8 UI/min i.v. cu efect terapeutic în 30-70% din cazuri; a fost înlocuită de derivaţi sintetici.

Glypressina (Terlipresina) este un derivat sintetic al vasopresinei, mai activ. Se administrează în bolus de 1-2 mg, în 10 ml ser fiziologic la 4-6 h şi produce hemostază în 60-90% din cazuri. Se combină cu un nitrat în administrare sublinguală.

Somatostatina scade presiunea portală şi fluxul în vena azygos. Ideal, se recomandă administrarea unui bolus de 250 µg înainte de internare urmată de 250 µg/h în perfuzie 5 zile. Este eficient în oprirea HDS şi facilitează tehnicile endoscopice. Efecte adverse: hiperglicemia.

Octreotidul scade presiunea portală, fluxul în vena azygos şi mezenterică, presiunea intravariceală, având efect hemostatic în 80-85% din cazuri. Doza este de 50 µg i.v. în bolus urmată de perfuzie i.v. continuă cu 25-50 µg/h, 2 zile.

Tabel VII. Medicamente vaso-active recomandate în HDS variceală

Medicament	Bolus iniţial	Doză de întreţinere	Durata tratamentului
Terlipresina	2 mg i.v.	1-2 mg/4h i.v.	2 zile
Somatostatina	250 µg i.v.	250 µg/h	5 zile
Octreotid	50 µg i.v.	25-50 µg/h i.v.	5 zile

Medicaţia vaso-activă, de elecţie terlipresina, trebuie începută *imediat ce există suspiciunea de HDS variceală*, chiar în salvare, înainte de EDS. Tratamentul reuşeşte să oprească sângerarea sau măcar să scadă fluxul şi creează condiţii mai bune pentru vizualizare în timpul procedurii permiţând efectuarea în condiţii mai bune a tehnicilor terapeutice.

Tratamentul endoscopic al HDS variceale

Sclerozarea varicelor esofagiene

Sclerozarea varicelor esofagiene este acceptată începând din anii ’80 ca fiind metoda de elecţie pentru tratamentul varicelor esofagiene sângerânde şi are eficienţă imediată de peste 80%.

Indicaţiile sclerozării sunt: varicele esofagiene sângerânde sau care au sângerat.

Scopurile sclerozării sunt oprirea sângerării, profilaxia secundară a hemoragiei şi eradicarea varicelor. Tehnica trebuie folosită numai de endoscopiştii cu experienţă, deoarece, deşi relativ simplă, este grevată de complicaţii serioase.

Condiţiile preliminare pentru realizarea sclerozării în plină sângerare sunt: bolnav cu stare hemodinamică acceptabilă, care nu prezintă sângerare masivă (în condiţiile în care TA este mică, sângerarea masivă, varicele eventual aplatizate şi imaginea endoscopică de proastă calitate, sclerozarea poate determina doar complicaţiile fără a obţine şi beneficiul), la care s-a realizat aspiraţia conţinutului gastric, eventual intubaţi, de preferinţă într-un serviciu de terapie intensivă, monitorizarea strictă a pacientului cu pulsoximetrie, EKG şi asigurarea unei linii venoase. În cazul unei sângerări masive se recomandă

utilizarea temporară a unei alte metode de oprire a sângerării (de preferat *compresia cu balon Sengstaken-Blakemore*) timp de 6-8 ore după care se recurge la sclerozare. Menţinerea unui balon mai mult de 8 ore traumatizează mucoasa esofagiană şi compromite sclerozarea.

Ca sclerozanţi se folosesc diverse substanţe, condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească sunt: *controlul imediat al sângerării*, iniţierea *trombozei venoase*, determinarea unei *inflamaţii necrozante* care să nu asocieze ulceraţie şi în cele din urmă să determine *obliterarea* şi eradicarea lor. Nu există un sclerozant perfect, dar există o ofertă largă de substanţe care îndeplinesc parţial condiţiile: *alcoolul absolut* (ieftin, relativ eficace, dar determină frecvent ulceraţii destul de mari), *etanolamina oleat, polidocanolul, moruatul de sodiu, tetradecil sulfatul de sodiu* şi mai recent *substanţele adezive*. În serviciul nostru există o experienţă de 20 ani în sclerozarea cu alcool absolut, dar ulceraţiile extinse şi stenozele postsclerozare au avut o incidenţă mai mică decât cea citată, probabil datorită faptului că s-au injectat volume relativ mici.

După sclerozare, se recomandă un regim lichidian 2-3 zile şi un inhibitor de pompă de protoni (IPP) – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol – care s-a dovedit benefic grăbind vindecarea ulceraţiilor postsclerozare.

Pentru *eradicarea varicelor* sunt necesare în medie 6 şedinţe, la interval de o săptămână.

Complicaţiile citate sunt multiple şi frecvente: ulceraţii (20-87% din cazuri), aspiraţie cu pneumopatie consecutivă (5-15%), pleurezie (3-18%), stenoze esofagiene (3-31%), perforaţie (2-6%), bacteriemii, septicemii (< 3%), tromboze sistemice şi portale (3-5%). Incidente minore sunt prezente la majoritatea pacienţilor: dureri toracice anterioare, febră moderată sau disfagie.

O treime din pacienţi prezintă recurenţa varicelor esofagiene la un an după obliterare, fiind indicată resclerozarea.

Sclerozarea nu mai reprezintă metoda endoscopică preferată, fiind înlocuită de ligatură.

Ligatura elastică a varicelor esofagiene

Această tehnică are aceleaşi scopuri şi indicaţii ca scleroterapia, dar se pare că are mult mai puţine complicaţii. Este o tehnică destul de veche, fiind recunoscută ca standard pentru tratamentul hemoroizilor interni simptomatici, arie în care şi-a dovedit eficacitatea şi superioritatea faţă de sclerozare. A fost preluată pentru eradicarea varicelor esofagiene şi a căpătat o mare popularitate printre endoscopişti. *Principiul metodei* este acelaşi ca şi în cazul hemoroizilor: la capătul distalal endoscopului se ataşează un mic cilindru cu 4-10 benzi elastice circulare fixate; un sistem de declanşare care are la bază un fir de aţă – lasou trecut prin cilindru şi apoi prin canalul de biopsie şi legat la un sistem cu rotiţe la a cărei mişcare, în sensul acelor de ceasornic, aruncă câte un elastic. Pentru a ligatura varicele, acesta trebuie întâi aspirat complet în cilindru, astfel încât, atunci când banda elastică circulară este aruncată, să se fixeze la baza acestuia.

După ligatură se recomandă *dietă hidrică* 1-2 zile. Complicaţiile posibile sunt: disfagie, durere retrosternală care se remit la 1-2 zile spontan; ulcerul şi stricturile sunt rare, iar complicaţiile sistemice lipsesc.

Tamponada cu balon Sengstaken-Blackemore

Deşi această metodă este utilizată mai puţin frecvent în ultimii ani, odată cu dezvoltarea tehnicilor endoscopice şi utilizării medicamentelor vasoactive, rămâne totuşi cea mai sigură, dar şi cea mai neplăcută metodă de sistare a sângerării variceale catastrofale şi trebuie folosită când celelalte metode sunt ineficiente. *Sonda Sengstaken-Blakemore* este formată din trei sau patru (varianta Linton-Nachlas) *catetere cu orificiu terminal*, două prevăzute cu balonaş; acestea asigură insuflarea balonului gastric, esofagian, aspiraţia conţinutului gastric şi respectiv esofagian (**Fig. 5**).

Principii de utilizare. După golirea conţinutului gastric, cu ajutorul a doi asistenţi, medicul introduce pe gură, sau nas, sonda perfect decomprimată, eventual scoasă atunci din frigider (frigul rigidizează sonda şi o face mai uşor de înghiţit). După introducerea în stomac, se introduc 250 ml *aer* în balonul gastric, aspirându-se permanent conţinutul gastric prin tubul gastric; se trage de tub spre exterior până se simte rezistenţă, după care se insuflă balonul esofagian până la o presiune de 40-50 mm Hg (mai mare decât cea variceală), după care se fixează tubul în poziţ ie, exercitând o uşoară tracţiune, la pat (uneori, cu ajutorul unei pungi de 250 ml de ser). Tamponada cu balon opreşte sângerarea în peste 90% din cazuri. Complicaţiile metodei: migrarea balonului în orofaringe cu asfixie, ulceraţii sau pneumonie de aspiraţie; la scoaterea sondei HDS poate recidiva.

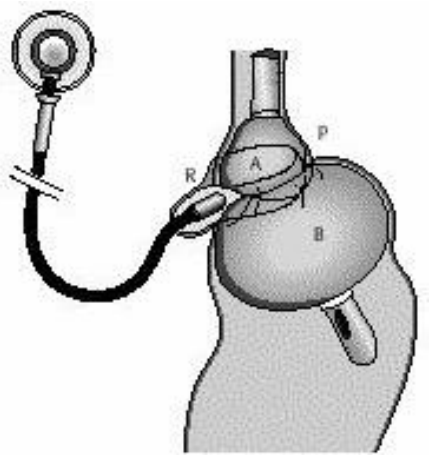


Fig. 5. Reprezentarea grafică a sondei utilizată pentru tamponada variceală

Profilaxia secundară a HDS variceale. Resângerarea după primul episod hemoragic este obişnuită în absenţa unui tratament profilactic adecvat.

Cea mai *eficientă strategie* de prevenţie secundară constă în *combinaţia de BBNS şi eradicarea varicelor esofagiene prin bandare***.** Dacă pacientul refuză efectuarea eradicării variceale se poate recomanda doar BBNS, iar pentru cei intoleranţi la BBNS se efectuează bandarea succesivă până la eradicarea varicelor esofagiene.

Tratamentul chirurgical al HDS variceale este considerat doar când toate celelalte metode eşuează sau nu sunt disponibile.

De urgenţă. Ligatura transesofagiană chirurgicală sau *şunturile porto-sistemice chirurgicale* (mortalitate peri-operatorie mare) sau *transjugular.*

Pentru profilaxia resângerării se poate apela la mai multe metode chirurgicale sau intervenţionale care au la pacienţii incorect selectaţi o mortalitate de 50% şi doar de 5% la cei cu indicaţie corect stabilită.

Şunturile porto-sistemice utilizate sunt:

1) *porto-cave*, utilizate rar din cauza deteriorării funcţiei hepatice, riscului mare de EH şi compromiterii transplantului hepatic;
2) *mezo-cave,* este tehnic uşor prin utilizarea uneiproteze; au risc mare de obstruare cu reapariţia sângerării; nu interferă cu transplantul hepatic.
3) *spleno-renale*, selective, are valoare mai ales pentru varicele gastrice, dar sunt tehnic dificile şi au acelaşi risc de EH ca tipurile neselective.

Şuntul porto-sistemic transjugular (TIPS) este o alternativă valoroasă în centrele care deţin competenţă în această tehnică aplicabilă însă la cei cu CH clasa Child A şi B; mortalitatea perioperatorie este mică, dar complicaţiile sunt posibile şi multiple (hemoragie, malpoziţia protezei, infecţii, hemoliză, tromboză portală sau splenică, EH, agravarea CH, stenoza şuntului).

Transplantul hepatic reprezintă opţiunea ideală de tratament, deoarece pe primul plan se află insuficienţa hepatică şi nu pierderea de sânge şi este singura metodă care măreşte durata de supravieţuire.

d) ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia hepatică (EH) este un sindrom neuropsihic complex caracterizat prin modificări ale personalităţii şi comportamentului, ale stării de conştienţă şi funcţiilor intelectuale asociate cu prezenţa unor semne neurologice variabile (dintre care cel mai comun este *flapping tremor* sau asterixis) şi modificări EEG specifice. Poate fi acută, de regulă reversibilă şi cronică, progresivă, care poate evolua spre comă şi deces.

Fiziopatologie. Elementele certe implicate în apariţia encefalopatiei sunt disfuncţia hepatocitară şi existenţa şunturilor porto-sistemice care permit ocolirea ficatului de către sângele portal. Verigile presupuse prin care aceste două elemente acţionează asupra elementului ţintă – *astrocitul* – sunt: nivelul crescut al amoniemiei şi dezechilibrul dintre neurotransmiţători, datorat metabolismului deficitar al aminoacizilor. În ultima decadă un alt element este implicat şi în EH, anume translocarea bacteriană cu efect pe statusul inflamator şi modificările microbiotei. Acest element se constituie ţintă terapeutică în EH.

În condiţiile unui pacient cu CH compensată stabilă, apariţia EH este determinată întotdeauna de un factor precipitant (**Tabelul VIII**); cel mai comun factor precipitant este cu siguranţă *hemoragia digestivă* care determină *creşterea încărcăturii de produşi azotaţi*.

Tabel VIII. Factori precipitanţi ai encefalopatiei hepatice

Creşterea încărcăturii de substanţe azotate	Hemoragii digestive Dietă bogată în proteine Constipaţie Azotemie
Dezechilibru metabolic sau hidro-electrolitic	Hipopotasemie Alcaloză Hipoxie Hiponatremie
Medicamente	Narcotice, sedative, tranchilizante Diuretice
Diverse	Infecţii, intervenţii chirurgicale, boală hepatică progresivă, boli acute hepatice supraadăugate, paracenteze, alcool, diaree, vărsături

Tabloul clinic al EH este foarte divers, orice fel de tulburare psihică sau neurologică putând fi posibilă. Există o variabilitate notabilă între pacienţi. În prezent, EH se consideră un spectru care evoluează de la forma complet asimptomatică, decelabilă doar prin teste psihometrice, numită EH acoperită sau compensată, şi cea manifestă, decompensată care poate evolua până la comă. Poate fi *acută sau cronică,* dar cel mai frecvent este *cronică cu acutizări*. EH este denumită *episodică* dacă pacientul are nu mai mult de un episod în 6 luni şi *recurentă* dacă prezintă mai mult de un epiosod în aceeaşi perioadă. EH este *continuă sau persistentă* dacă nu se obţine remisia. Simptomele şi semnele variază în funcţie de stadiul EH (**Tabelul IX**).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv al EH este uşor când se întrunesc următoarele elemente:

1. existenţa afectării hepatice severe şi/sau a şunturilor porto-sistemice spontane sau chirurgicale;
2. prezenţa tulburărilor neuro-psihice care variază de la uşoară confuzie la comă;
3. semne neurologice: asterixis, rigiditate, semnul roţii dinţate, hiperreflexie, semn Babinski, rar convulsii;
4. modificării EEG: unde de amplitudine mare, lente, simetrice.

În algoritmul diagnostic trebuie să fie inclusă şi identificarea eventualelor condiţii precipitante, care pot orienta prognosticul şi tratamentul.

Tabel IX. Stadializarea EH decompensate, manifeste (West Haven)

Stadiul	Simptome, Semne, EEG
I	Uşoară confuzie, dispoziţie fluctuantă, euforie, modificare a ritmului circadian, tulburări de vorbire, lentoare în efectuarea unor operaţii simple (adunare, scădere) Asterixis poate fi sau nu prezent EEG - normal
II	Confuzie moderată, letargie, modificări pregnante ale personalităţii, comportament deviant, pierderea controlului sfincterian, dezorientare în timp şi spaţiu intermitentă Asterixis - prezent EEG - anormal (unde înalte, lente)
III	Somnolenţă, dezorientare în timp şi spaţiu persistentă, confuzie persistentă, nu poate efectua operaţii mentale simple Asterixis EEG anormal
IV	Comă reactivă (IVa) apoi areactivă (IVb) Asterixis absent EEG anormal

Dintre examenele de laborator nu este nici unul care să fie patognomonic; o amoniemie crescută poate fi considerat element de susţinere a EH, dar nu este obligatoriu. Examenul LCR este normal, investigaţiile imagistice (CT, RM) nu aduc informaţii diagnostice.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al EH trebuie efectuat cu conştiinciozitate, tabloul clinic şi paraclinic nefiind caracteristice şi cuprinde următoarele entităţi:

1. *Hiponatremia* datorată unei diete hiposodate asociate cu paracenteză şi diuretice; se manifestă cu cefalee, confuzie, apatie, greaţă, hipotensiune şi nerecunoscută la timp poate eventual progresa spre comă.

2. Condiţii asociate cu *alcoolismul* (asociat frecvent cu CH): alcoolismul acut, *delirium tremens*, sindromul Wernicke, psihoza Korsakoff, intoxicaţii medicamentoase.

3. *Hematoame subdurale, meningită*

4. *Boala Wilson* trebuie suspicionată la un tânăr cu afectare hepatică moderată şi cu manifestări neuropsihice severe; investigaţiile metabolismului Cu, prezenţa inelului Kayser Fleischer tranşează diagnosticul.

5. Afecţiuni neurologice: accidente vasculare, tumori, demenţă, epilepsie etc.

6. Diabet zaharat decompensat: hipoglicemie, cetoacidoză, acidoză lactică.

Tratament

Tratamentul urmează câteva reguli generale:

1. Evaluarea siguranţei căilor aeriene şi nevoii de intubare. Se evaluează nevoia internării în secţie de ATI. Orice pacient cu EH manifestă stadiul minim II se internează.

2. Recunoaşterea precoce a condiţiei şi a eventualilor factori precipitanţi cu tratarea acestora din urmă.

3. Reducerea producerii şi absorbţiei de produşi azotaţi din intestin prin evacuarea intestinului, modificarea florei bacteriene intestinale (lactuloză, lactilol, rifaximină, metronidazol, neomicină, probiotice).

4. Modificarea echilibrului dintre neurotransmiţători în mod direct (flumazenil, bromocriptină) sau indirect (aminoacizi).

• ***Dieta***. În episoadele acute, dieta trebuie să conţină peste 2000 cal/zi (eventual prin suplimentare), cu un conţinut proteic adecvat, de aproximativ 1,2 g/kg corp/zi. Dieta hipoproteică utilizată până nu demult este astăzi prohibită, fiind demonstrat că pacienţii supuşi dietelor hipoproteice prezintă o mortalitate mai mare pe termen scurt şi lung. Se recomandă mese mici şi repetate, o gustare seara târziu eventual lichidă.

I. *Produşi care scad conţinutul azotat intestinal*

a) Lactuloza şi *lactilolul* sunt două dizaharide sintetice nedigerabile la nivelul mucoasei intestinului subţire.

Ajunsă în cec, lactuloza este divizată de bacteriile intestinale, producându-se acid lactic, care modifică încărcătura osmotică, scade pH-ul, modifică flora intestinală (microorganismele care fermentează lactoza se dezvoltă, iar cele care sunt producătoare de amoniu, de tipul *Bacteroides* sunt suprimate). Are şi efect laxativ, fapt util în EH.

Doza de lactuloză trebuie ajustată astfel încât să se obţină două scaune moi acide; în medie se foloseşte o doză de 10-30 ml x 3/zi. În cazul pacientului comatos sau în hemoragia digestivă superioară poate fi administrată prin clisme. *Efectele adverse*: diaree (uneori severă cu producerea hipopotasemiei, hipernatremiei, alcalozei metabolice), flatulenţă, hipotensiune (cu precipitarea sindromului hepato-renal).

Lactilolul este o dizaharidă de a doua generaţie care acţionează mai rapid, are efecte adverse diminuate, gust mai puţin neplăcut, fiind mai bine tolerat. *Doza zilnică* este de 0,3-0,5 g/kcorp.

Necesitatea asigurării unui *tranzit intestinal* corespunzător este demonstrată de precipitarea EH de constipaţie şi remiterea acesteia după normalizarea tranzitului. Se asigură prin *clisme* acide sau neutre (sulfat de Mg, lactuloză, lactilol).

b) Antibioticele

Rifaximina (Normix) este un derivat non-resorbabil a rifampicinei care este eficace în EH stadiile 1-3. Mecanismul de acţiune este modificarea florei microbiene cu favorizarea celei non-amonioformatoare, un efect antiinflamator

sistemic, scăderea translocaţiei bacteriene; există unele evidenţe care susţin că beneficiul rifaximinei nu este limitat la ameliorarea EH, ci ar influenţa şi alte complicaţii ale cirozei (HDS, peritonita bacteriană spontană) şi ar îmbunătăţi supravieţuirea. Se administrează în doză de 1200 mg/zi. Este demonstrată eficacitatea rifaximinei (Normix) şi în prevenţia secundară a EH, singură sau în asociere cu lactuloza.

Neomicina p.o. 4-6 g/zi, 5 zile, este foarte eficace în scăderea producerii amoniului intestinal. Se administrează cu precauţie în insuficienţa renală, iar în coma hepatică se administrează după lactuloză cu care se pare că acţionează sinergic (pe diferite populaţii bacteriene). Este rar folosită astăzi.

Metronidazolul p.o. (200 mgx4/zi) are efecte similare cu ale neomicinei, dar are efecte adverse asupra SNC, fapt care-i limitează administrarea la câteva zile. Nu este utilizată în mod obişnuit.

II. ***Alte măsuri terapeutice care modifică metabolismul amoniului***:

• *Benzoatul de sodiu* stimulează excreţia urinară de amoniu şi are eficacitate similară cu lactuloza.

• *Acceptorii de amoniu* recomandaţi în EH sunt:

- *Multiglutin* (amestec de glutamaţi de Na, K, Mg) în doză de 10 fiole/zi în perfuzie i.v.

- *Ornitină-aspartat* (L-ornitină-L- aspartat) (LOLA) (9-12 g/zi) şi ornitina – alfa-cetoglutarat (Ornicetil, 1f = 5g; 4-8 f/zi) promovează preluarea amoniului din circulaţie de către ficat, prin stimularea activităţii ciclului ureei şi a sintezei de glutamină în special în muşchii scheletici.

- *Aspatofort* 6-8 f/zi în perfuzie i.v. (1f = 10ml = 250 mg acid aspartic + 125 mg B6).

- *Sorbitol-Arginină* 1-2 flacoane/zi (1 flacon = 250ml = 12,5g arginină + 25 g sorbitol) în perfuzie i.v. cu efecte discutabile.

III. ***Medicamente cu efect central***

• *Levodopa şi bromocriptina* se administrează în EH plecându-se de la ipoteza că această condiţie este asociată cu deficienţe ale neurotransmiţătorilor dopaminergici. Efectul este benefic doar într-o proporţie mică din EH.

• *Flumazenilul* este un antagonist al receptorilor benzodiazepinici cu efecte favorabile rapide în unele cazuri de EH; se recomandă mai ales în EH precipitată de utilizarea benzodiazepinelor.

• *Aminoacizii ramificaţi* (valină, leucină, isoleucină) sunt în EH în cantitate disproporţionat de mică faţă de cei aromatici; s-a încercat administrarea de soluţii perfuzabile de aminoacizi esenţiali, rezultatele fiind variabile.

• *Zincul, potasiu* trebuie corectate, deficienţa lor putând constitui factori precipitanţi pentru EH.

Alte metode de tratament ale EH: ocluzia şunturilor porto-sistemice mari, eradicarea infecţiei cu *Helicobacter pylori,* transplantul hepatic.

e) SINDROMUL HEPATORENAL

Sindromul hepatorenal (SHR) reprezintă o formă de insuficienţă renală acută (IRA) care apare numai în cazurile de ciroză hepatică decompensată, cu disfuncţie hepatică severă şi ascită.

Acesta poate fi considerat un tip de IRA prerenală care nu răspunde la umplere volemică şi este răspunzător pentru 20% din cazurile de IRA la pacientul cirotic.

Definiţie

SHR este definit ca o formă de insuficienţă renală funcţională, potenţial reversibilă (cu/fără transplant hepatic), apărută la pacienţii cu ciroză hepatică, ascită şi insuficienţă hepatică.

SHR apare în condiţii de afectare hepatică cronică şi doar excepţional poate să apară la pacienţi cu insuficienţă hepatică acută sau hepatită fulminantă.

Patogeneză

Mecanismele principale implicate în patogeneza SHR sunt vasoconstricţia circulaţiei renale şi vasodilataţia arteriolară sistemică şi splanhnică, urmată de scăderea rezistenţei vasculare sistemice şi hipotensiune arterială.

În ciroza hepatică, hipertensiunea portală determină vasodilataţie arterială splanhnică şi sistemică, datorată în special producerii în exces de oxid nitric. Vasodilataţia este urmată de scăderea volumului sanguin arterial eficace (hipovolemie relativă), ceea ce determină activarea sistemelor vasoconstrictoare renale, scăderea fluxului sanguin renal şi injurie renală acută.

Principala modificare hemodinamică din SHR este vasoconstricţia renală, urmată de scăderea perfuziei renale şi a ratei filtrării glomerulare. Modificările circulatorii din ciroza hepatică, ce stau la baza apariţiei fenomenului de vasoconstricţie renală, sunt reprezentate de:

1) vasodilataţia arteriolară splanhnică, mediată în principal de oxidul nitric produs în exces;

2) scăderea volumului sanguin eficace, care determină activarea reflexă a sistemelor vasoconstrictoare endogene: sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), sistemul nervos simpatic şi hipersecreţia de hormon antidiuretic (ADH).

Clasificare

În 1996, International Ascites Club (ICA) a clasificat SHR în două tipuri clinice (**Tabel X**):

1) *SHR tip 1* – caracterizat prin alterarea rapidă şi progresivă a funcţiei renale, într-un interval de până la 2 săptămâni; este definit prin dublarea valorii iniţiale a creatininei serice până la valori de peste 2,5 mg/dl sau prin scăderea cu peste 50% a clearance-ului creatininei în 24 h până la valori sub 20 ml/min.

2) *SHR tip 2* – caracterizat prin alterarea moderată şi lent progresivă (în interval de câteva săptămâni) a funcţiei renale; este definit prin valori ale creatininei serice peste 1,5 mg/dl.

Definiția clasică a SHR (ICA, 1996), revizuită de Salerno et al. (*Gut* 2007), a fost înlocuită în 2015, conform criteriilor de încadrare a injuriei renale acute – definiția ICA-AKI.

În 2015, ICA a definit conceptul de *injurie renală acută* (AKI = Acute Kidney Injury): creşterea creatininei serice cu ≥ 50% față de valoarea inițială ("baseline") sau cu > 0,3 mg/dl (26 μmol/l) în interval de 48 ore.

Tabel X. Tipurile clinice ale SHR
(după Arroyo V, Gines P, Gerbes AL *et al*. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996, 23: 164-176)

SHR tip 1 Alterarea rapidă şi progresivă a funcţiei renale (într-un interval ≤ 2 săptămâni), definită prin: • dublarea valorii iniţiale a creatininei serice până la valori > 2,5 mg/dl, sau • scăderea cu peste 50% a valorii iniţiale a Cl creatininei în 24 h până la valori < 20 ml/min
SHR tip 2 Alterarea moderată şi lent progresivă (în interval de câteva săptămâni) a funcţiei renale, definită prin: • valori ale creatininei serice > 1,5 mg/dl

Criteriile clasice de definiție a SHR (Salerno et al.) sunt:

1) Pacient cirotic cu ascită;

2) Creşterea creatininei serice peste 1,5 mg/dl (133 μmol/l) sau dublarea nivelului creatininei serice până la valori > 2,5 mg/dl (220 μmol/l) pentru SHR tip 1;

3) Nici o ameliorare a creatininei serice după minim 2 zile de oprire a diureticelor şi repleție volemică cu albumină (1 g/kc/zi);

4) Absența stării de șoc;

5) Fără medicație nefrotoxică (AINS, aminoglicozide, agenți de contrast cu iod);

6) Absența afectării renale intrinseci (proteinurie sub 500 mg/24 ore, hematurie sub 50 hematii/câmp, ecografie renală normală).

Noile criterii de definiție a SHR (*criterii ICA-AKI, 2015*) sunt similare celor clasice, subpunctele 1, 3-6 fiind practic superpozabile, iar subpunctul 2 fiind înlocuit cu: creşterea creatininei serice cu ≥ 50% față de valoarea inițială ("baseline") sau cu > 0,3 mg/dl (26 μmol/l) în interval de 48 ore.

Tratament

Tratamentul medical

Tratamentul medical al SHR are la bază utilizarea vasoconstrictoarelor sistemice, fiind singura clasă terapeutică cu efecte demonstrate în studii.

Mecanismul de acțiune constă în combaterea vasodilatației splanhnice, ceea ce duce la scăderea activității sistemelor vasoconstrictoare endogene, cu diminuarea vasoconstricției renale și creșterea ratei filtrării glomerulare.

Se cunosc trei clase de vasoconstrictoare sistemice: a) analogii vasopresinei (ornipresina, terlipresina); b) analogii de somatostatin (octreotide), și c) agoniștii alfa-adrenergici (midodrina, noradrenalina).

Terlipresina este analogul vasopresinei cel mai studiat în terapia SHR. Poate fi utilizată cu/fără albumină, dar asocierea terlipresinei cu albumina are eficiență maximă, determinând ameliorarea funcției renale în 65-70% din cazurile de SHR tip 1.

Recurența SHR după oprirea terapiei este sub 15%, reluarea tratamentului se pare că are aceeași eficiență, iar complicațiile ischemice nu depășesc 5%.

Octreotidul (analog al somatostatinei) antagonizează vasodilatația splanhnică, dar utilizat singular nu are eficiență în terapia SHR.

Midodrina (agonist alfa-adrenergic) ameliorează presiunea arterială sistemică și crește perfuzia renală. Dacă este folosită singular, nu are nici un beneficiu în SHR.

Asocierea dintre octreotid, midodrină și albumină ameliorează funcția renală la pacienții cu SHR tip 1, fără efecte secundare ischemice. Reprezintă o alternativă la terlipresină.

În prezent, se consideră că terapia standard în SHR este reprezentată de asocierea dintre terlipresină și albumină, cu durata minimă de 3 zile și maximă, 14 zile. Tradițional, terlipresina se administrează în bolus intravenos (i.v.) de 0,5-1 mg la fiecare 4-6 ore (1 fiolă are 1 mg terlipresină acetat), dar recent s-a dovedit că perfuzia continuă este superioară administrării în bolus, având aceeași eficiență, dar efecte adverse mai puține.

Se consideră ”standard of care” perfuzia continuă cu 2 mg terlipresină/zi diluate în 250 ml Dextroză 5% asociată cu albumină 20-40 g/zi.

Pacientul este monitorizat la fiecare 48 de ore (tensiune arterială, puls, diureza, funcția renală, ionograma serică, ecg la nevoie). În lipsa răspunsului (scăderea creatininei cu minim 25% din valoarea bazală), se crește doza cu 2 mg terlipresină/zi, până la maxim 12 mg/zi.

O alternativă terapeutică o reprezintă asocierea dintre noradrenalină și albumină, având eficiență similară cu cea a terlipresinei. Utilizarea noradrenalinei impune însă monitorizarea pacientului în cadrul secției de terapie intensivă.

Asocierea dintre midodrină și octreotide este folosită în țări unde terlipresina nu este disponibilă, dar mulți autori o consideră lipsită de eficiență. Conform studiilor recente, dopamina nu este adecvată în tratarea SHR.

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul ideal şi definitiv al SHR, fiind practic singurul tratament curativ. Pacienţii cu SHR sunt incluşi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic. Nu există un consens general cu privire la prioritizarea pacienţilor cu SHR pe lista de aşteptare.

Alte terapii

Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

SHR apare de obicei în contextul unui pacient cu insuficienţă hepatică severă, ceea ce contraindică TIPS. Datele din studii care să-l indice la acest tip de pacienți sunt limitate.

Terapia de substituție renală și hepatică

Hemodializa este indicată la pacienții cu SHR care sunt pe lista de așteptare pentru TH, iar funcția renală este nonresponsivă la tratament medical.

MARS (sistem de adsorbție moleculară recirculantă) este indicat la pacienți fără răspuns la vasoconstrictoare și cu disfuncție hepatică severă, dar rezultatele sunt contradictorii.

f) COMPLICAŢIILE HEPATO-PULMONARE sunt diverse şi puţin cunoscute:

Sindromul hepato-pulmonar este caracterizat prin hipoxemie, hipercapnie, vasodilataţie pulmonară în absenţa unei afecţiuni cardiace sau pulmonare recunoscute; se recunoaşte o creştere a gradientului de oxigen alveolocapilar cu hipoxemie, cu scăderea presiunii parţiale a O2 la schimbarea poziţiei din clinostatism în ortostatism şi prezenţa unor şunturi arterio-venoase cu dezechilibre ventilaţie/perfuzie.

Hipertensiunea pulmonară primară este caracterizată prin creşterea presiunii în artera pulmonară > 20 mm Hg. Clinic: dispnee de efort, sincope ocazionale, dureri toracice, oboseală, vertij. Examenul clinic evidenţiază un zgomot II întărit şi posibil un suflu sistolic. EKG - hipertrofie VD; Rx - proeminenţa arterei pulmonare; ecocardiografia, cateterizarea evaluează gradientele presionale. Tratament dificil cu rezultate slabe: antagonişti de calciu, albastru de metilen, spironolactonă + molsidomine + beta-blocant.

Hidrotoraxul cirotic este definit ca acumularea de lichid de ascită în cavitatea pleurală, în absenţa unei afecţiuni cardiace sau pulmonare. Este o complicaţie obişnuită a cirozei hepatice, prevalenţa fiind raportată între 0,4 şi 12,2% şi creează probleme clinice speciale.

Mecanismul de formare a hidrotoraxului. Mai multe mecanisme au fost sugerate a fi implicate în producerea hidrotoraxului cirotic: hipoalbuminemia, anastomozele sistemului port cu vena azygos, pasajul lichidului de ascită prin canalul diafragmatic sau prin limfaticele transdiafragmatice, trecerea lichidului direct prin breşele diafragmatice. Dintre aceste ipoteze s-au găsit argumente de susţinere doar pentru ultimul mecanism.

Hidrotoraxul cirotic este unilateral în 98% din cazuri; localizarea este dreaptă în 85,4% din cazuri, 12,5% stângă şi 2,1% bilaterală. În caz de simfiză pleurală dreaptă, hidrotoraxul apare pe stânga. În 95% din cazuri pacientul prezintă ascită decelabilă uşor clinic, de importanţă variabilă. În 5% din cazuri poate exista un hidrotorax în absenţa ascitei.

Clinic, simptomele sunt variabile de la minime sau absente la detresă respiratorie gravă, în condiţiile când lichidul s-a acumulat rapid. Suprainfecţia bacteriană, empiemul spontan, nu adaugă simptome specifice.

Diagnosticul este facil la un pacient cunoscut cirotic cu ascită şi hidrotorax drept unilateral, identificat prin examen radiologic sau ecografic. În aceste condiţii puncţia pleurală exploratorie este inutilă. Dacă, însă, epanşamentul este localizat pe stânga, puncţia pleurală se poate dovedi utilă. Evidenţierea *unui lichid sero-citrin, cu Rivalta negativ*, paucicelular (<250 celule/mmc), sărac în proteine (mai puţin de 25 g/l) indică hidrotoraxul cirotic. Concentraţia proteinelor, colesterolului şi lipidelor totale din cavitatea pleurală poate fi mai mare decât în cea peritoneală, datorită particularităţilor de reabsorbţie locală. De regulă, efectuarea unor investigaţii suplimentare, de tipul ecocardiografiei sau testelor funcţionale respiratorii nu este nici necesară nici indicată. Demonstrarea faptului că originea lichidului este abdominală, se poate face prin injectarea intra-abdominală de albumină marcată cu Tc^{99}, care va fi urmată aproape imediat de apariţia radioactivităţii pleurale; acest test nu este necesar decât excepţional, când hidrotoraxul este stâng, ascita lipseşte, iar diagnosticul de ciroză este indecis. Biopsia pleurală nu este indicată; rezultatul ar fi normal. Recent, *tehnicile de ecografie Doppler* şi *rezonanţă magnetică nucleară*, permit evidenţierea breşelor diafragmatice.

O problemă de diagnostic în cazul hidrotoraxului cirotic o reprezintă, în mod foarte asemănător ca în cazul ascitei, *empiemul bacterian spontan*. Acesta complică aproximativ 13% din hidrotoraxul cirotic şi este asociat cu o mortalitate de circa 20%. *Puncţia pleurală exploratorie cu însămânţări pe mediu specific pentru aerobi şi anaerobi*, indică peste 250 polimorfonucleare pe mmc şi prezenţa unui germen de origine enterică; *hemoculturile* pot fi pozitive în 75% din cazuri.

Tratamentul hidrotoraxului cirotic

În cazul unui hidrotorax asimptomatic, în cantitate mică sau medie, terapia nu ridică probleme deosebite, regimul desodat şi combinaţia dintre un diuretic de ansă cu unul care economiseşte potasiu fiind suficiente.

În cazul unui hidrotorax simptomatic se recomandă o *puncţie evacuatorie* (maxim 1-1,5 l pentru a evita riscul edemului *a vacuo*) care ameliorează rapid simptomele. Trebuie luate în considerare înainte de efectuarea puncţiei, riscurile majore ale acesteia: *hemoragie şi pneumotorax*. Repetarea evacuării trebuie privită cu mare precauţie, riscul sindromului de disfuncţie circulatorie fiind notabil. Dacă ascita coexistentă este voluminoasă, se recomandă ca primă etapă paracenteza care ameliorează simptomatologia şi va face puncţia pleurală mai uşor de efectuat. Plasarea unui dren toracic nu este indicată deoarece duce

la hiponatremie şi accentuarea malnutriţiei proteice secundare pierderilor pleurale.

În cazul empiemului spontan se foloseşte de primă intenţie (cu toate că, în analogie cu peritonita bacteriană spontană se pare că şi alte antibiotice sunt eficace) *cefotaximul* intravenos. Se indică profilaxia secundară cu norfloxacin (400 mg/zi).

Tratamentul hidrotoraxului refractar

Hidrotoraxul refractar – care nu răspunde la un tratament diuretic corect – pune probleme terapeutice dificile. Arsenalul terapeutic disponibil are rezultate variabile. În ordine, se apelează la următoarele resurse:

- *Pleurodesa chimică* (simfizarea) este bine tolerată şi are efecte durabile în circa jumătate din cazuri, în restul însă recidivează. Folosirea în plus a ventilaţiei cu presiune pozitivă pare a creşte şansa de succes.

- *Derivaţiile pleuro-peritoneale* cu plasarea unei valve Denver are succes în unele cazuri. Se poate asocia cu o valvă peritoneo-jugulară, manevre care sunt grevate de riscuri şi care asigură rezolvarea hidrotoraxului doar temporar.

- *Intervenţiile chirurgicale* de reparare a breşelor diafragmatice erau prea riscante înainte de introducerea metodelor laparoscopice; chiar cu metodele minim invazive se pare că metoda nu are efecte deosebite, deoarece hidrotoraxul recidivează într-un interval de câteva luni şi nu are efect asupra ascitei.

- *Şuntul intrahepatic porto-sistemic transjugular* (TIPS) este o metodă care are câteva avantaje notabile: eficacitate acceptabilă (la circa jumătate din pacienţi hidrotoraxul nu recidivează), efect favorabil asupra ascitei, îmbunătăţirea la unii pacienţi a scorului Child, nu influenţează negativ şansele pacienţilor de a fi transplantaţi hepatic. La o minoritate din pacienţi se poate produce agravarea insuficienţei hepatice cu deces imediat după TIPS. Trebuie adăugat la aceasta preţul de cost ridicat şi numărul restrâns de specialişti capabili de a efectua procedura.

g) LITIAZA BILIARĂ este de 4-5 ori mai frecventă la cirotici; este cu *calculi de bilirubină* sau *micşti*, nu este decât rareori simptomatică şi nu necesită tratament. Diagnosticul este ecografic.

h) CANCERUL HEPATOCELULAR (CHC) este una din cele mai severe complicaţii ale CH. Riscul CHC este variabil, între 4-55%, fiind mai mare la bărbaţi, la cei cu CH de cauză virală B, C, D, hemocromatoză, deficit alfa-1-antitripsină şi la forma macronodulară.

Durata de la diagnosticul CH la identificarea CHC este variabilă; 4 ani pentru CH cu VHB, 8 ani în cea alcoolică.

Diagnosticul se bazează pe monitorizarea *alfa1-fetoproteinei* (valoarea iniţială fiind considerată normală şi creşterea comparativ cu această valoare este

considerată suspectă) şi pe *examenele imagistice*: ecografia este o tehnică utilizată pentru supraveghere (**Fig 6**); TC spirală şi RM permite identificarea precisă a leziunilor înlocuitoare de spaţiu permiţând biopsierea percutană cu ac fin. Laparoscopia poate fi adoptată pentru diagnostic şi prelevarea biopsiilor sau citologiei.

Tratamentul: alcoolizare, tratament prin radiofrecvenţă, chirurgie, transplant hepatic.

Fig. 6. Aspect ecografic sugestiv pentru CHC
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

i) ALTE COMPLICAŢII

Pileflebita manifestată prin febră, dureri abdominale, meteorism, mărirea bruscă a ascitei; spleno-portografia stabileşte diagnosticul. Tratament: antibiotice, antalgice.

Complicaţiile ombilicului evaginat (omfalită, ruptură, încarcerare, ocluzie).

Tromboză venă portă.

Diagnosticul diferenţial al cirozelor hepatice

Diagnosticul diferenţial este diferit în funcţie de stadiul de compensare sau decompensare a CH.

- În faza compensată se face în principal cu:

1. hepatitele cronice de diferite etiologii, de care se diferenţiază în primul rând prin puncţie biopsie hepatică sau metodele non-invazive de evaluare a fibrozei;
2. cu alte cauze de hepatomegalie (vezi cap. ”Hepatomegalia”).

• În faza de decompensare diagnosticul diferenţial se confundă cu diagnosticul diferenţial al sindromului care predomină (ascito-edematos, EH, SHR, HDS, icter) şi care este discutat la capitolele respective.

Tratamentul cirozelor hepatice compensate

Există mai multe tipuri de tratamente propuse în CH compensată: etiologic, patogenic, de prevenire a progresiei bolii, simptomatic, al complicaţiilor şi transplantul hepatic.

• *Tratamentul etiologic*: evitarea alcoolului, tratamentul antiviral: tratament antiviral cu antivirale directe în CH cu VHC; tratament antiviral cu entecavir sau tenofovir în cea cu VHB. Supresia virală susţinută în ciroza hepatica B produce în câţiva ani regresia fibrozei hepatice cu ameliorarea clară a prognosticului.

• *Tratamentul patogenic*: flebotomia în hemocromatoză, D-penicilamina în Boala Wilson, evitarea ultravioletelor în porfirie, continuarea imunosupresiei în formele autoimune.

• *Tratamentul de oprire a progresiei bolii*. Rezultatele sunt discutabile dar s-a propus:

- acid ursodeoxicolic - prevenirea colestazei;
- silimarina - inhibă peroxidarea lipidelor şi are efect antifibrozant;
- colchicina - antifibrozant:
- ornitina aspartat - combate hiperamoniemia.

• *Tratamentul simptomatic*. Combaterea simptomelor care scad calitatea vieţii pacientului este o sarcină dificilă a medicului care trebuie să stabilească cu pacientul o relaţie de încredere în care să colaboreze pentru minimalizarea consecinţelor nefavorabile ale afecţiunii.

• *Alimentaţia* pacientului cirotic trebuie să respecte regulile generale; *dieta* trebuie să cuprindă circa 2.000 cal, bine echilibrată (carbohidraţi/proteine/lipide = 40/20/40), împărţită în 5 mese. Dacă există o tendinţă de retenţie de fluide, sarea trebuie să fie consumată cu atenţie, să nu se depăşească 7 g/zi. Maldigestia/malabsorbţia ciroticului datorată hipertensiunii portale sau deficitului de săruri biliare poate fi contrabalansată de suplimentare vitaminică, zinc, seleniu sau fosfolipide esenţiale.

În *malnutriţie* se poate apela la *nutriţie parenterală*: soluţii de glucoză (6-8 g/kcorp/zi), aminoacizi (1,0-1,5 g/kcorp/zi), soluţii de lipide (0,3 g/ kcorp/zi).

• *Activitatea fizică* este recomandată pacientului cu CH compensată deoarece are efect anabolic şi combate osteopenia hepatică şi atrofia musculară. Se recomandă chiar sporturi uşoare acvatice, dar nu cele care necesită eforturi mari. Se recomandă poziţia de clinostatism, timp de 1h după fiecare masă principală, pentru ameliorarea hemodinamicii şi prevenirea retenţiei de fluide.

• *Reorientare profesională*. Se insistă să se convingă pacientul că CH nu înseamnă imposibilitatea de a profesa, dacă munca nu este foarte solicitantă fizic. Dacă pacientul acceptă, se preferă reducerea programului de lucru, cel

puţin iniţial, în faza compensată, şi, doar când apar semnele de decompensare se recomandă pensionarea.

• *Suportul psihologic* din partea medicului curant este esenţial pentru tratamentul pacientului cu CH. Pacientul trebuie să primească toate informaţiile cerute despre boală, înţelegere şi compasiune, ghidare în a putea menţine compensarea bolii, recunoaşterea şi depăşirea perioadelor de decompensare. Prognosticul, deşi infaust, nu este fixat la 2, 5 sau 7 ani, mulţi pacienţi supravieţuind peste 10 ani. Adevărul nu trebuie ascuns unui pacient dornic să-l afle, mai ales dacă s-au formulat întrebări precise, deoarece *încrederea pacientului în medic* este esenţială. Chiar dacă evoluţia este nefavorabilă, pacientul va beneficia mai mult de adevăr, deoarece îi va permite să se obişnuiască cu gândul şi să-şi programeze problemele personale.

• *Terapia medicamentoasă de prevenire a decompensărilor şi complicaţiilor*

Cele mai frecvente complicaţii ale CH sunt ascita, edemele, HDS şi EH. Profilaxia apariţiei lor este mai ieftină, mai uşoară şi mai eficace decât tratarea lor. Se recomandă mai multe trepte de tratament profilactic.

Treapta 1. Lactuloza administrată într-o doză suficientă pentru a determina un tranzit rapid (2-3 scaune moi) şi *spironolactona 50 mg/zi sau la 2 zile* sunt practic lipsite de efecte adverse şi eficiente în prevenirea ascitei şi EH.

Treapta 2. Administrarea de *ornitine aspartate 1-3 x 6 g/zi*. Se recomandă la cele de mai sus, când apare EH subclinică. Se poate adăuga *Zn 15-30 mg/z*i în acelaşi context.

Treapta 3. Reducerea presiunii portale prin administrare de *propranolol* sau *nadolol* sau carvedilol; reduce riscul de sângerare variceală, colopatia şi gastropatia hipertensivă şi sindromul hepato-pulmonar. Se administrează doar dacă pacientul are VE cu risc de sângerare. Nu are efect în prevenţia apariţiei VE şi are efect discutabil în cazul varicelor esofagiene mici silenţioase.

Alte medicamente propuse:

Suplimentare *vitaminică A, D, E, K.*

Colchicina (cp = 0,5 şi 1 mg) 1 mg/zi 5 zile /săptămână pare să inhibe progresia fibrozei; efectele adverse îi limitează utilizarea (greţuri, vărsături, anemie aplastică, alopecie, urticarie).

Silimarina este recomandată, crezându-se în efectul antioxidant, de inhibitor al peroxidării lipidelor şi de inhibitor al fibrozei.

Fosfatidilcolina este propusă drept tratament pentru inhibarea procesului de fibroză; studii randomizate la om nu există.

Evitarea medicamentelor care pot agrava boala hepatică: antiinflamatoriile non-steroidiene, aminoglicozidele, inhibitorii enzimei de conversie, în caz de ascită a carvedilolului, substanţelor de contrast trebuie să fie o preocupare permanent. Se evită pe cât posibil orice manevră invazivă care nu este necesară (chiar puncţii venoase) şi situaţiile care pot duce la deshidratare.

MONITORIZAREA pacientului cu CH este esenţială. Se recomandă *un control la 3-6 luni* care să revadă: anamneza (noi simptome), tratamentul urmat, efecte adverse, examen fizic, controlul evoluţiei greutăţii pacientului în perioada dintre monitorizări (se recomandă pacientului să întocmească o listă care să cuprindă data şi greutatea, scrisă de mână – acest document va ilustra atât retenţia de fluide cât şi EH), parametri de laborator (TGP – indicator de activitate enzimatică, GGT – indicator pentru consumul toxic, colestază, malignitate la interval de 1 lună; IQ şi/sau colinesteraza serică – indicator funcţie hepatică – la 2 luni; electroforeza la 6 luni; Na, K; alfa fetoproteina la 6 luni) şi ecografici (identificarea unui CHC).

Transplantul hepatic este o opţiune de tratament care trebuie considerată, acolo unde este realizabilă practic, pentru toate cazurile de CH în stadii terminale. Selecţia pacienţilor trebuie să considere factorii de risc şi să evalueze corect funcţia renală, pulmonară, sistemul coagulării, albumina, obezitatea, tromboza de venă portă, intervenţii chirurgicale în sfera hepato-biliară, adicţie la alcool, droguri, alte afecţiuni grave, familia pacientului şi dorinţa acestuia de a coopera.

Lecturi recomandate

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 397-417.
2. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2012.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2015.
4. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Heaptology* 2014.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 671-685.
6. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 743-752.

TUMORILE HEPATICE

Gabriela ȘTEFĂNESCU

Tumorile hepatice sunt clasificate în tumori benigne şi maligne. La rândul lor, cele maligne pot fi maligne primare şi secundare (metastatice). Determinarea tipului şi originii unei tumori este condiția esențială pentru stabilirea unui tratament adecvat.

TUMORILE HEPATICE BENIGNE

Caracteristici comune tumorilor hepatice benigne

Tumorile hepatice benigne sunt rare şi de obicei sunt diagnosticate întâmplător.

Cele mai frecvente tumori hepatice benigne sunt hemangioamele hepatice, adenoamele hepatice, şi hiperplazia nodulară focală.

Simptomatologia este discretă şi nespecifică constând în dureri vagi în etajul abdominal superior (hipocondrul drept și epigastru), greaţă, descoperirea lor fiind cel mai frecvent întâmplătoare, în urma unui examen ecografic de rutină.

În cazul tumorilor voluminoase și a celor dezvoltate subcapsular, durerile sunt mai accentuate și uneori formațiunea poate fi obiectivată la examenul clinic.

Diagnosticul paraclinic se bazează pe explorări imagistice (ecografie abdominală standard și cu contrast, tomografie computerizată, rezonanță magnetică) care identifică leziunile circumscrise şi permit caracterizarea lor (dimensiune, structură, vascularizație, raporturi cu structurile vasculare etc.). Tabloul hematologic şi probele hepatice (transaminaze, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina etc.) sunt în limite normale dacă nu există o afecțiune hepatică cronică de fond.

Practic, în condițiile descoperirii unei formațiuni nodulare hepatice, pentru stabilirea diagnosticului, pe lângă evaluarea imagistică este utilă evaluarea markerilor tumorali – AFP pentru diferențierea de hepatocarciom sau alți markeri tumorali (de ex ACE, CA 19-9, CA 125, PSA etc.) pentru evaluarea unui posibil colangiocarcinom sau a unor neoplazii primare care pot determina metastaze hepatice.

În cazurile incerte imagistic, diagnosticul poate fi stabilit prin biopsie hepatică, cu mențiunea că această explorare invazivă nu este recomandată în cazul suspiciunii de hemangiom.

În ceea ce privește conduita terapeutică, în majoritatea cazurilor se impune monitorizare, iar în cazul tumorilor simptomatice intervenția chirurgicală este conduita terapeutică de elecție.

Hemangiomul

Hemangiomul hepatic este cea mai frecventă tumoră hepatică solidă benignă. Aceasta se dezvoltă din celulele mezenchimale și constă într-o aglomerare de vase care prezintă un strat unic de celule endoteliale dispuse pe un strat de colagen. Are o prevalență de 3-10% și reprezintă aproximativ 80% din tumorile hepatice benigne. Este diagnosticată mai frecvent la femei, mai ales la cele care au urmat tratament estrogenic, ceea ce conduce la ipoteza că etiopatogeneza tumorii ar putea fi influențată hormonal. De cele mai multe ori este unică, dar cazurile cu hemangioame multiple nu sunt rare.

Majoritatea hemangioamelor sunt descoperite incidental, fiind cel mai frecvent asimptomatice.

În general au un prognostic favorabil, cu evoluție staționară sau lent progresivă și doar în rare cazuri se pot complica prin ruptură.

Diagnosticul se stabilește imagistic (ecografie standard sau cu contrast, CT, IRM). Ecografic are aspect hiperecogen, omogen, relativ tipic. În cazul hemangioamelor cavernoase aspectul este de nodul neomogen pretând la diagnostic diferențial cu hepatocarcinomul. Atunci când aspectul ecografic este atipic se recomandă explorări suplimentare (CT, IRM). Scintigrafia cu hematii marcate poate fi utilă dar nu se efectuează de rutină.

Probele biologice sunt în limite normale, iar markerii tumorali (AFP, ACE, CA 19-9) sunt utili pentru diagnosticul diferențial cu hepatocarcinomul sau cu metastazele hepatice, în cazul hemangioamelor hepatice acestea fiind în limite normale.

Puncţia biopsie hepatică nu este recomandată atunci când se suspectează un hemangiom hepatic întrucât există risc de hemoragie.

Hemangioamele asimptomatice nu trebuie tratate, ci doar monitorizate dimensional. Atunci când sunt simptomatice se poate tenta embolizare arterială sau, în caz de eșec, rezecţie hepatică.

Hiperplazia nodulară focală

Denumită și hamartom, adenom mixt, ciroza focală, pseudociroza, transformare nodulară tip 2, este o formațiune nodulară benignă de etiologie probabil hormonală. Ocupă locul doi ca frecvență printre tumorile hepatice benigne. Este diagnosticată mai frecvent la femei cu tratament contraceptiv pe termen lung. Anatomo-patologic se descriu două tipuri: tipul solid (mai frecvent) și tipul telangiectatic. Tipul solid este format din hepatocite separate de septuri fibroase care converg spre o cicatrice centrală.

Ca și pentru celelalte tumori benigne hepatice este esențială diferențierea de hepatocarcinom și de alte tumori maligne.

Diagnosticul se stabileşte imagistic, aspectul de cicatrice centrală fiind caracteristic. Atunci când imagistica nu este clară este necesară documentarea bioptică.

Indicaţia chirurgicală este reprezentată de incertitudinea de diagnostic (imposibilitatea de a exclude o leziune malignă), de creşterea semnificativă a tumorii sau apariţia complicaţiilor (ruptură, necroză, compresiune, hipertensiune portală).

Adenomul hepatic

Este o tumoră relativ rară, apare la femeile cu vârstă de peste 30 ani şi este mai frecventă la pacientele cu consum prelungit de contraceptive orale. De asemenea se pare că utilizarea pe termen lung a steroizilor anabolizanţi poate determina dezvoltarea adenomului hepatic la bărbaţi.

Anatomo-patologic este o tumoră bine delimitată, încapsulată, cu hepatocite aranjate în cordoane, fără structuri biliare sau fibroase. Are exclusiv vascularizaţie arterială.

Ca şi hemangiomul hepatic este cel mai frecvent asimptomatic şi are o evoluţie favorabilă, doar rareori putându-se necroza şi determina hemoragie intraperitoneală.

Diagnosticul se stabileşte imagistic. Nu necesită tratament, ci doar urmărire imagistică.

TUMORILE HEPATICE MALIGNE

Tumorile hepatice maligne pot fi *tumori primitive* sau *tumori secundare* (metastaze) cu punct de plecare variat, cel mai frecvent de la organe digestive. Majoritatea formaţiunilor hepatice maligne este reprezentată de tumori primitive.

Din punct de vedere histologic, originea tumorilor hepatice primitive poate fi foarte variată: hepatocite, colangiocite, structuri mezenchimale sau pot avea compoziţie mixtă (**Tabelul I**).

Tabel I. Clasificarea tumorilor hepatice maligne primitive

Tumori epiteliale	**Tumori mezenchimale**	**Tumori mixte**
Carcinom hepatocelular Carcinom hepatic fibrolamelar Colangiocarcinom Tumori mixte hepato- şi colangiocelulare Hepatoblastom tipul epitelial	Angiosarcom Hemangioendoteliom epitelioid Sarcom embrionar nediferenţiat Fibrosarcom Leiomiosarcom Rabdomiosarcom embrionar Histiocitom malign fibros Limfom hepatic primitiv	Hepatoblastom (tipul mixt epitelial-mezenchimal) Carcinosarcom Tumori ale celulelor sistemului APUD Carcinoid hepatic

Carcinomul hepatocelular (hepatomul)

Epidemiologie

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă cea mai frecventă neoplazie primitivă a ficatului, iar incidenţa acestei tumori este în continuare în creştere.

CHC ocupă locul cinci la nivel mondial ca frecvenţă printre tumorile maligne, cu aproape un milion de cazuri noi anual, iar ca localizare digestivă, reprezintă a doua cauză de cancer după cel gastric.

Incidența hepatomului variază mult în funcție de aria geografică, înregistrând valori de la 1-5 cazuri la 100.000 de locuitori în țările occidentale (Europa, America de Nord), la 20-150 de cazuri la 100.000 de locuitori în Africa, China, Asia de sud-est, cu valori intermediare în bazinul mediteranean și Japonia.

Boala este mai frecvent întâlnită la bărbaţi decât la femei. Vârsta medie la care apare boala este de 40 de ani în zonele cu incidență crescută și 60 de ani în zonele cu incidență scăzută.

Rata de supraviețuire pentru cancerul simptomatic netratat variază între 0 şi 1% la 2 ani. În ceea ce priveşte mortalitatea, CHC reprezintă a treia cauză de deces prin cancer în lume şi principala cauză de deces la pacienții cirotici în Europa de Vest.

Etiologie

Principalul factor de risc pentru apariția şi progresia carcinomului hepatocelular este reprezentat de *ciroza hepatică* (în 90% din cazuri CHC se dezvoltă pe leziuni preexistente de ciroză hepatică). Frecvent hepatocarcinomul apare la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie alcoolică, la cei cu ciroză hepatică determinată de virusul hepatitic B (VHB) şi la cei cu ciroză hepatică determinată de virusul hepatitic C (VHC), cu apariție după o perioadă de 20-40 ani de la infecția inițială. Mai rar, hepatocarcinomul este raportat la pacienți cu hemocromatoză şi steatohepatită non-alcoolică (NASH) **(Tabelul II**).

Alte situații asociate cu riscul de apariție a CHC sunt: administrarea prelungită de steroizi anabolizanți sau contraceptive orale, aflatoxine B sintetizate de *Aspergillus flavus* (etiologie frecvent întâlnită în țările africane).

VHB

Rolul VHB în apariția hepatocarcinomului este demonstrat de corelaţia dintre incidenţa globală a CHC şi prevalenţa infecţiei cu VHB, precum şi de similitudinea distribuţiilor lor geografice: astfel, în regiunile endemice pentru infecţia cu VHB contractată în copilărie (Asia/Africa) se constată prevalența crescută a CHC la tineri (20-40 ani). De subliniat că în prezența infecției cronice cu VHB, CHC poate apare pe ficat indemn (necirotic). Un alt argument care susține implicarea VHB în etiopatogenia CHC este reprezentat de constatarea că vaccinarea împotriva VHB şi tratamentul hepatitei B au redus rata de CHC în Asia.

Tabelul II. Afecțiuni hepatice cronice cu risc de dezvoltare a CHC

Risc crescut (>15%)	**Risc moderat (5-15%)**	**Risc scăzut**
Infecția VHB Infecția VHC Boala alcoolică Hemocromatoza	NASH	CBP Boala Wilson Hepatitele autoimune

În cazul pacienților cu infecție cu VHB, nivelul crescut al ADN VHB, co-infecția cu VHD sau VHC, infecția dobândită în copilărie sunt predictori pentru apariția CHC, ca și sexul masculin, consumul de alcool, fumatul, AgHBe pozitiv, vârsta înaintată și citoliza hepatică accentuată.

VHC

Hepatita cronică cu VHC este o afecțiune progresivă și determină în timp ciroză hepatică și ulterior hepatocarcinom. Factorii de risc asociați cu dezvoltarea CHC la pacienții cu infecție cronică cu VHC sunt vârsta înaintată, sexul masculin, co-infecțiile cu VHB, HIV, consumul de alcool și gradul avansat de fibroză, precum și obezitatea și diabetul zaharat. Un aspect important de menționat este acela că pacienții cu infecție cu VHC tratată, rămân cu riscul de a dezvolta CHC, chiar și după obținerea răspunsului viral susținut, motiv pentru care acești pacienți trebuie să fie incluși în program de *screening*, chiar și după succesul tratamentului antiviral.

Sunt descrișii și factori protectori împotriva dezvoltării hepatocarcinomului: sunt studii care demonstrează că statinele și cafeaua par a scădea riscul de CHC.

Patogenie

Patogenia în CHC este multifactorială, fiind implicați atât factori genetici cât și factori de mediu. Apariția unor mutații genice secvențiale, activarea unor oncogene și inactivarea unor gene supresoare reprezintă etapele cheie în dezvoltarea hepatocarcinomului.

Anatomie patologică

Macroscopic, hepatomul se poate prezenta: sub formă de nodul unic, bine delimitat, uneori înconjurat de o capsulă fibroasă, poate fi multicentric, sub formă de noduli multipli sau de tumoră infiltrativă.

În unele cazuri tumora se poate necroza central și, prin efracția în cavitatea peritoneală, poate determina hemoperitoneu.

Are o mare afinitate pentru vasele porte și suprahepatice, pe care tinde să le invadeze. Metastazarea are loc pe cale hematogenă către plămâni, os, suprarenale și pe cale limfatică către ganglionii din hilul hepatic.

Microscopic, carcinomul hepato-celular este format printr-o proliferare hepato-celulară cu grad variabil de diferențiere. Se asociază foarte frecvent cu

leziuni de ciroză hepatică. În funcție de criteriile arhitectonice se clasifică în 5 tipuri de CHC: trabecular (sinusoidal), solid (compact), pseudoglandular (acinar), schiros și fibrolamelar, iar după criterii citologice: cu celule comune, cu celule clare și cu celule gigante.

Cu excepţia CHC fibrolamelar, celelalte tipuri histologice nu au interes prognostic substanţial, motiv pentru care sunt prezentate în continuare câteva detalii referitoare la acest tip histologic.

Tipul fibrolamelar este o variantă a CHC care se dezvoltă frecvent la tineri, pe ficat necirotic. Tumora este bine delimitată, dar marginile sunt neregulate. Hepatocitele maligne proliferează în cordoane mici, delimitate de colagen hialin lamelar și gros. Frecvent apar calcificări în stroma lamelară. Celulele neoplazice sunt mari, intens eozinofile, cu numeroase incluziuni citoplasmatice. Creșterea tumorală este lentă având un prognostic mai bun. CHC fibrolamelar trebuie diferenţiat de hiperplazia nodulară focală sau de adenomul hepatic.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici în stadiile incipiente, exceptând simptomele generate de afecțiunea hepatică cronică preexistentă. De cele mai multe ori tumorile sunt diagnosticate în stadii incipiente ca urmare a programului de *screening*.

În stadiile avansate, semnele care pot orienta spre diagnostic sunt: dureri persistente în hipocondrul drept, scădere ponderală, astenie, decompensarea cirozei, hemoperitoneu acut, ascită hemoragică și anemie.

Examenul fizic evidențiază semne clinice de ciroză în cazul în care tumora este o complicație a acesteia. În plus, la palpare se poate identifica o hepatomegalie de tip cirotic, uneori dureroasă, sau cu neregularități, situație când se palpează una sau mai multe formațiuni tumorale dure. La ascultație, în unele cazuri de tumori hepatice hipervascularizate, se poate identifica un suflu sistolic.

Circumstanțe de diagnostic

În practică există trei modalităţi clasice de prezentare:

- agravarea stării generale a unui pacient cu ciroză;
- descoperirea unei mase tumorale palpabile în hipocondrul drept;
- subiecţi asimptomatici la care se descoperă unul sau mai mulți noduli sau tromboză de venă portă la ecografia de *screening* (în cazul pacienților cu boli hepatice cronice preexistente) sau la o evaluare de rutină.

Alte circumstanțe de diagnosticare sunt: identificarea unor metastaze (pulmonare, peritoneale, suprarenale, osoase), prezența unor sindroame paraneoplazice (hipoglicemie în 5% din cazuri, poliglobulie în 10% din cazuri etc.) (**Tabelul III**)

Tabel III. Sindroame paraneoplazice în CHC

Sindroame paraneoplazice	
- poliglobulie - hipoglicemie - sdr. carcinoid - hipercalcemie - osteoartropatie hipertrofică - neuropatii - polimiozita	- modificări sexuale (pubertate precoce, ginecomastie, feminizare) - tromboflebite migratorii - sdr. diareic (diaree apoasă) - tireotoxicoza - porfirie

Diagnostic paraclinic

Explorări biologice

Tabloul hematologic poate evidenţia o anemie ușoară. Anemia severă este rară şi poate fi determinată de sângerarea tumorii, mai ales când aceasta se instalează brusc. Poliglobulia, ca fenomen paraneoplazic, este rară şi se datorează substanţelor eritropoetin-like produse de tumoră. Poate fi prezentă o leucocitoză ușoară sau moderată, cu neutrofilie. De asemenea, uneori se poate constata trombocitoză moderată.

Modificări biochimice

Testele funcţionale hepatice nu aduc elemente caracteristice pentru diagnosticul de CHC. Majoritatea pacienţilor prezintă testele funcţionale hepatice modificate din cauza bolii de bază (ciroza hepatică).

În stadiile avansate nivelurile serice ale transaminazelor, ca şi ale fosfatazei alcaline, gama-glutamil transpeptidazei (GGT) și lactat dehidrogenazei (LDH) sunt semnificativ crescute. Raportul AST/ALT este supraunitar. Valorile fosfatazei alcaline (FA) sunt mari, pe seama creşterii fracţiunii tumorale specifice acesteia.

Hipoglicemia este prezentă la 30% dintre bolnavi şi are mecanism complex (consum crescut de glucoză din cauza creşterii tumorale rapide în tumorile agresive, nediferenţiate; glicogenoză dobândită cu creşterea conţinutului de glicogen la nivelul ţesutului tumoral şi scăderea glucozo-6-fosfatazei şi fosforilazei în tumorile lent progresive; nivel ridicat al factorului de creştere insulin-like 2-IGF 2 la pacienţii cu episoade recurente severe de hipoglicemie).

Hiperlipemia apare rar, dar aproximativ o treime din bolnavi au hipercolesterolemie, chiar după o dietă săracă în grăsimi. Prezenţa hipercolesterolemiei la un pacient cu boală hepatică noncolestatică poate ridica suspiciunea de CHC.

Hipercalcemia apare prin producţia crescută de parathormon-like (pseudohiperparatiroidism) sau din cauza metastazelor osoase.

Sindromul biologic ”inflamator“ nespecific se caracterizează prin creşterea VSH-ului, α2-globulinelor şi a fibrinogenului, acestea nefiind specifice pentru diagnosticul de CHC.

Markeri tumorali

Markerii tumorali sunt substanţe produse de tumoră sau de gazdă, detectabile în fluidele biologice sau ţesuturi, care permit uneori diferenţierea unei boli neoplazice de una non-neoplazică. Aceşti markeri susţin diagnosticul, au rol în localizarea procesului de neoformaţie, în aprecierea prognosticului, în monitorizarea evoluţiei sub tratament, detectarea recidivelor locale sau la distanţă şi în *screening*-ul populaţiei cu risc.

Până în prezent, niciunul dintre biomarkerii cunoscuţi nu are o specificitate satisfăcătoare. Cei mai utilizaţi markeri tumorali serici sunt: alfa-fetoproteina (AFP), alfa-fetoproteina fucozilată, des- γ-carboxiprotrombina şi α-L-fucozidaza. AFP este în prezent singurul marker tumoral seric utilizat curent în diagnosticul CHC. La pacienţii cu hepatocarcinom este crescută în aproximativ 50-75% dintre cazuri.

Valoarea diagnostică a AFP este limitată de doi factori: există cazuri de CHC cu AFP negativă şi există un procent semnificativ de rezultate fals pozitive.

Deoarece AFP se asociază cu o sensibilitate relativ scăzută şi o specificitate medie, fiind prezentă cu predilecţie la pacienţii cu tumori de mari dimensiuni, unde momentul operator a fost depăşit, utilizarea sa este din ce în ce mai mult contestată. Prin urmare, se impune evidenţierea unor noi markeri serologici, capabili să crească acurateţea diagnostică în stadiile precoce ale CHC.

Determinarea AFP este utilă în următoarele situaţii: confirmarea CHC în contextul unei leziuni hepatice focale evidenţiată imagistic (distincţia între macronodulii cirotici, nodulii displazici şi CHC); *screening*-ul grupelor populaţionale cu risc, în special la pacienţii cu ciroză hepatică; depistarea recidivelor după rezecţia tumorii.

Explorări morfologice şi imagistice

Odată cu dezvoltarea tehnicilor imagistice au apărut controversele cu privire la necesitatea confirmării histopatologice de rutină a CHC prin puncţie biopsie hepatică (PBH). Principalul risc al PBH este reprezentat de posibilitatea însămânţării pe traiectul acului de biopsie. Alte argumente împotriva efectuării sistematice a PBH sunt: rata crescută de rezultate fals negative în tumorile mici, de sub 1 cm (peste 40%); producerea de hemoragii intratumorale; dificultatea stabilirii diagnosticului în cazul CHC bine diferenţiat pe materialul recoltat prin puncţie biopsie.

În prezent, un rol extrem de important în diagnosticul CHC revine metodelor imagistice cu substanţă de contrast (ultrasonografie, tomografie computerizată spirală multi-fazică, rezonanţă magnetică) care evidenţiază masa tumorală şi permit caracterizarea formaţiunilor identificând aspectele sugestive pentru CHC. Aspectul CT /IRM este înalt sugestiv pentru CHC dacă se constată o bună încărcare cu contrast în faza arterială urmată de un ”wash-out” în faza venoasă a explorării.

Pacienții descoperiți la ecografie cu noduli cu diametru > 1 cm, trebuie evaluați prin CT sau IRM cu substanță de contrast și, dacă aspectul este tipic pentru CHC, nu sunt necesare alte explorări. Dacă aspectul nu este tipic, se impune efectuarea celei de-a doua explorări imagistice cu contrast. Dacă nici după a doua metodă nu se tranșează diagnosticul, se impune evaluarea prin biopsie hepatică. Pentru stabilirea diagnosticului histopatologic se poate recurge și la explorarea laparoscopică cu efectuare de biopsie hepatică ţintită.

Pentru stabilirea indicației de tratament se utilizează *Stadializarea Barcelona* (*Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC*). Această stadializare ia în calcul dimensiunea și extensia tumorii primare, statusul de performanță al pacientului, funcția hepatică, prezența simptomelor, invazia vasculară și extensia extrahepatică (**Tabelul IV**).

Tabel IV. Stadializarea Barcelona a CHC

Stadiu 0 – foarte incipient	**Stadiu A - incipient**	**Stadiu B - intermediar**	**Stadiul C - avansat**	**Stadiul D - terminal**
o leziune cu diam. < 2cm Status de performanță (PS) 0; clasa Child A;	1 - 3 leziuni cu diam. < 3cm; PS0; clasa Child A	noduli multipli; PS0; clasa Child A	invazie vasculară metastaze, adenopatii, PS1-2	PS > 2 clasa Child C

Tratament

În cazul pacienților diagnosticați cu CHC tratamentul se recomandă în funcție de dimensiunea, numărul și extensia leziunii/ leziunilor maligne, statusul funcțional al pacientului și funcția hepatică, conform stadializării Barcelona.

În stadiile incipiente (BCLC std. 0 și A)

În cazul CHC de mici dimensiuni, la pacienți fără hipertensiune portală, cu boală hepatică bine compensată, trebuie luată în considerare rezecția chirurgicală cu viză curativă. Supraviețuirea la 5 ani în aceste cazuri poate ajunge la 80%.

În cazul CHC de mici dimensiuni, dacă este prezentă hipertensiunea portală sau insuficiență hepatică moderată sau severă, opțiunea terapeutică cea mai potrivită este transplantul hepatic. Cele mai bune rezultate (rată de supraviețuire la 5 ani de până la 60-70%) se obțin la pacienții cu o tumoră cu diametrul de 2-5 cm sau în cazurile în care sunt maximum 3 noduli, dintre care cel mai mare să nu depășească 3 cm. În aceste cazuri terapiile locale (chemoembolizare sau ablație prin radiofrecvență) pot fi utilizate ca etapă în așteptarea transplantului hepatic.

În stadiile intermediare (BCLC std. B)

În cazurile care nu întrunesc criteriile pentru rezecție chirurgicală sau transplant se pot aplica tehnici intervenționale: ablație prin radiofrecvență, cu laser, prin hipertermie cu microunde, alcoolizarea tumorală percutană ecoghidată sau metode intervenționale transarteriale – chemoembolizare (TACE), radioembolizare (TARE).

În stadiile avansate (BCLC std. C și D)

CHC este considerat ca fiind o neoplazie relativ rezistentă la chimioterapie sistemică, iar afectarea hepatică preexistentă manifestată prin insuficiență hepatică și hipersplenism împiedică utilizarea unor agenți citostatici agresivi. Un beneficiu modest poate fi obținut prin utilizarea de terapie antiangiogenică cu Sorafenib.

În majoritatea cazurilor diagnosticate în stadii avansate, tratamentul este paliativ și constă în măsuri suportive, tratamentul simptomatic al durerii, corticoizi.

Prognosticul hepatocarcinomului avansat este sever. Factorii de prognostic negativ sunt reprezentați de invazia vasculară, valoarea crescută a alfa-fetoproteinei, mărimea tumorii, prezența nodulilor sateliți și a metastazelor intrahepatice.

Doar tumorile de dimensiuni reduse, pretabile la tratament curativ, sunt asociate cu o durată de supraviețuire mai lungă, motiv pentru care diagnosticul precoce este singurul care oferă o șansă acestor bolnavi.

Supraveghere și monitorizare

Toți pacienții cu risc crescut de a dezvolta CHC trebuie incluși într-un program de supraveghere prin evaluarea combinată imagistică (ecografie) și serologic (AFP) (**Tabelul V**).

Tabel V. Indicațiile de supraveghere pentru depistarea precoce a CHC

Indicații de supraveghere la pacienți cirotici	ciroza cu virus B ciroza cu virus C ciroza alcoolică hemocromatoza NASH hepatopatia autoimună deficitul de alfa-1-antitripsină
Indicații de supraveghere la pacienți non-cirotici	hepatita cu virus B hepatita cu virus C cu fibroza > F3 ADN VHB cu valori mari, citoliza marcată antecedente familiale de CHC africani cu vârsta > 20 ani asiatici (bărbați > 40 ani, femei > 50 ani)

Toți pacienții cu ciroză hepatică trebuie supravegheați prin dozarea AFP și ecografie abdominală la fiecare 6 luni.

Identificarea unei leziuni focale cu diametrul până la 1 cm se supraveghează prin tehnici imagistice la 3 luni timp de 1 an și dacă nu dovedește o creștere, se trece la supraveghere la 6 luni în cazul pacienților cu boală hepatică cronică de fond sau, în cazul pacienților asimptomatici, se poate opri supravegherea.

Colangiocarcinomul

Este o neoplazie cu punct de plecare din epiteliul căilor biliare intra- / extrahepatice și reprezintă a doua tumoră hepatică malignă primitivă ca frecvență după CHC.

În cele mai multe cazuri colangiocarcinomul apare sporadic, pe ficat indemn, fără a fi asociat cu factori de risc. Doar într-un număr redus de cazuri pot fi identificate condiții predispozante asociate cu acest tip de neoplazie: colangita sclerozantă primitivă, boala Caroli, chistul coledocian, bolile inflamatorii intestinale. Referitor la alți factori (ciroza biliară primitivă, litiaza biliară, obezitatea, diabetul, fumatul, infecția cu virusul C), nu sunt suficiente dovezi pentru a susține implicarea lor în etiopatogenia colangiocarcinomului.

Aproximativ 20-25% dintre tumori sunt localizate intrahepatic (colangiocarcinom periferic) restul având o localizare perihilară sau distală.

Anatomie patologică

Din punct de vedere macroscopic, colangiocarcinomul poate fi de două tipuri: periferic sau centrohilar (cu 3 subtipuri: periductal sclerozant, intraductal papilar, infiltrativ nodular). Este ferm, albicios, cu reacție desmoplazică intensă, fără hemoragii și necroză.

Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul colangiocarcinomului reprezintă o provocare, mai ales în varianta lui intrahepatică.

Explorările biologice sunt în general nespecifice și reflectă în special gradul obstrucției biliare.

Se constată sindrom de colestază (creșterea bilirubinei serice pe seama fracțiunii conjugate, a fosfatazei alcaline și a gama glutamil transpeptidazei). Transaminazele pot avea niveluri serice ridicate în obstrucția biliară acută sau în colangită. Obstrucția prelungită duce la scăderea valorilor vitaminelor liposolubile și la alungirea timpului de protrombină.

Markeri tumorali utilizați în diagnosticul colangiocarcinomului.

Nu există markeri tumorali specifici pentru colangiocarcinom. Cei mai utilizați markeri tumorali serici sunt CA 19-9, ACE și CA-125, dar au valoare diagnostică limitată.

- *CA 19-9* are valori mari la peste 85% dintre pacienţii cu colangiocarcinom, dar poate crește și în icterul prelungit de cauză benignă, precum și în afecţiuni hepatice severe de diverse etiologii. În plus, determinarea CA 19-9 nu poate diferenţia colangiocarcinomul de alte cancere în care acest marker tumoral este crescut (de ex. cancerul pancreatic, gastric).
- *ACE* este crescut la aproximativ o treime din bolnavii cu colangiocarcinom, însă poate avea valori mari și în alte tumori (colon, stomac, bronhopulmonar) precum și în unele afecţiuni benigne (în bolile inflamatorii intestinale, obstrucţia biliară, afectare hepatică severă).
- *CA-125* are valori crescute la 40-50% dintre pacienţii cu colangiocarcinom. Prezenţa sa ar putea indica existenţa metastazelor peritoneale.

Valoarea diagnostică a celor trei markeri tumorali menţionaţi creşte prin determinarea lor concomitentă.

Explorări morfologice

Evaluarea CT sau IRM cu substanţă de contrast alături de colangiopancreatografia retrogradă endoscopică reprezintă primele opţiuni de explorare dar, mai ales în formele periferice, este dificilă diferenţierea de hepatocarcinom.

Confirmarea histologică / citologică a diagnosticului se poate obţine prin citologie recoltată în timpul colangio-pancreatografiei endoscopice retrograde (CPER), prin puncție ghidată ecoendoscopic, prin laparoscopie sau laparotomie. Microscopic, se caracterizează prin prezenţa de celule columnare dispuse în tubi, fibroză și mucus. OMS recunoaște următoarele tipuri histologice: tubular/glandular (~90%), trabecular, mucinos, cu celule ”în inel cu pecete“, adenoscuamos, mucoepidermoid, sarcomatoid.

Tratament

Colangiocarcinomul are un prognostic rău și sunt disponibile puține opțiuni terapeutice. Singurele terapii cu viză curativă sunt rezecţia chirurgicală sau transplantul hepatic. Cele mai mari șanse de reușită le au cazurile fără metastaze la distanță, cu localizare distală a tumorii.

O altă opțiune terapeutică cu potențială viză curativă este reprezentată de chimioradioterapia neoadjuvantă urmată de transplant hepatic, dar este rezervată unui număr foarte mic de cazuri cu tumori descoperite în stadii incipiente.

Pentru cazurile avansate se pot tenta scheme de chimioterapie sistemică sau metode intervenționale locoregionale (TACE/TARE) dar rezultatele nu sunt satisfăcătoare.

Tumori hepatice maligne secundare (metastazele hepatice)

Fiind un organ cu vascularizație bogată, ficatul reprezintă al doilea sediu de metastazare a tuturor cancerelor, după ganglionii limfatici.

Sunt tumori hepatice frecvente și, la pacienții aflați în evidență cu neoplazii extrahepatice, descoperirea unei formațiuni circumscrise hepatice trebuie să reprezinte prima suspiciune diagnostică.

Circumstanțe de diagnostic

Metastazele hepatice sunt descoperite în următoarele circumstanțe:

- supravegherea unui cancer primitiv cunoscut;
- întâmplător la un examen ecografic de rutină;
- în cazul unor tumori mari, cu simptomatologie clinică proprie (pierdere în greutate, dureri abdominale, hepatomegalie dură).

Examene paraclinice

Examenele biologice pot fi normale sau pot decela colestaza (γ-GT, FA, bilirubina crescute). În funcție de localizarea tumorii primare unii markeri tumorali pot fi crescuți (ACE, CA 19-9, CA 125, PSA etc.):

- antigenul carcino-embrionar (ACE) este crescut în 80% din metastazele hepatice cu punct de plecare gastro-esofagian, colo-rectal, pancreatic, bronșic, sân, ovar, uter, medular, tiroidian;
- antigenul carbohidrat CA 19-9 are specificitate mai mare pentru cancerul primitiv de pancreas și mai mică pentru cancerul gastric.

Examenele imagistice

Ecografic metastazele hepatice au aspect foarte variat putând fi hiperechogene (> 60% din cele ale tubului digestiv), hipoechogene sau mixte (imagine "în cocardă"). Metastazele nu invadează lumenul vaselor porte sau suprahepatice, dar produc uneori compresiune vasculară (vena cavă inferioară, vena portă, venele suprahepatice).

Evaluarea CT cu substanță de contrast ajută la diferențierea CHC de metastaze.

Tratament

Metastazele hepatice de la un cancer colo-rectal sunt cele mai frecvente metastaze hepatice. Antigenul carcino-embrionar (ACE) este crescut în 80% din cazuri. 20% sunt sincrone cu apariția tumorii, 80% apar în următorii 2 ani. Supraviețuirea este în medie de 6 luni.

În ceea ce privește tratamentul, acestea răspund adesea la chimioterapie. Dacă este o metastază unică sau sunt multiple dar rezecabile, se indică rezecția chirurgicală. Dacă sunt nerezecabile se recomandă chimioterapie sau ablație prin radiofrecvență cu reevaluare ulterioară întrucât în unele cazuri este posibilă conversia la rezecabilitate.

Metastazele hepatice de la cancere endocrine (carcinoid, gastrinom) au o evoluție lentă, cu supraviețuire chiar și peste 10 ani. 90% din tumorile primitive carcinoide se situează în tubul digestiv, iar majoritatea tumorilor neuroendocrine se situează în jurul pancreasului.

Tabloul clinic este dominat de manifestările induse de substanțele secretate:

- flash, bronhospasm (sindrom carcinoid);
- hipoglicemie (insulinom);
- diaree, ulcere multiple (sindrom Zollinger-Ellison);
- holeră pancreatică (sindrom Verner-Morrison).

Tratamentul cuprinde tratamentul tulburărilor funcționale induse de substanțele secretate:

- somatostatina și embolizările arteriale hepatice pentru metastazele carcinoide;
- antisecretorii și rezecție gastrică în sindromul Zollinger-Ellison;
- reechilibrare hidroelectrolitică în sindromul Verner-Morrison.

Metastazele hepatice de la o tumoră gastrointestinală stromală (GIST) beneficiază de tratament specific cu Imatinib / Sunitinib / Regorafenib. Tratamentul asigură un control bun al evoluției bolii și pacienții pot avea o supraviețuire îndelungată

Metastaze ale altor cancere au în general un prognostic rău și, ca urmare, rezecția nu este indicată.

Prognostic

Prognosticul în cazul prezenței metastazelor hepatice este prost și depinde de 3 variabile: natura, tipul histologic al tumorii și extinderea acesteia.

Lecturi recomandate

1. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2012.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours, *Journal of Hepatology* 2016.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation, *Journal of Hepatology* 2015.
4. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers*. NCCN. 2017.

LITIAZA BILIARĂ

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Definiţie. Epidemiologie

Litiaza biliară reprezintă prezenţa calculilor în vezicula biliară sau în căile biliare, traducându-se clinic prin sindromul dispeptic biliar şi colicile biliare. Uneori, are o evoluţie complet asimptomatică.

Litiaza biliară reprezintă, probabil, cea mai frecventă indicaţie chirurgicală pentru o afecţiune digestivă. În prezent, se estimează că peste 25 milioane de americani şi 5,5 milioane de englezi au litiază biliară veziculară. Costurile pentru tratamentul acestei afecţiuni banale sunt impresionante (în Statele Unite ale Americii 5 bilioane $ anual).

În ţările dezvoltate 10% din populaţie are litiază biliară (calculi de colesterol). În populaţia indienilor americani şi Chile prevalenţa este de 35%. În Asia, litiaza este sub 5%. În România, prevalenţa este situată între cele două extreme.

Etiopatogenie

Factorii favorizanţi în formarea calculilor de colesterol.

• *Suprasaturarea bilei în colesterol cu creşterea proporţiei de acid deoxicolic* (litogenic) în *defavoarea acidului chenodeoxicolic* (anti-litogenic), determină *nucleerea cristalelor de colesterol* care, în condiţiile unei vezicule biliare cu tulburăride motilitate (în nutriţie parenterală totală, post prelungit, sarcină), se transformă în calculi.

• *Infecţia bacteriană* are rol minim în litiaza colesterolică, deşi s-au descoperit resturi de ADN bacterian în acest tip de calculi.

• *Vârsta.* Cu înaintarea în vârstă prevalenţa litiazei creşte, la vârsta de 75 ani, 20% din bărbaţi şi 35% din femei având calculi biliari de colesterol.

• *Factori genetici*. Rudele pacienţilor cu litiază au un risc de 2-4 ori mai mare pentru această afecţiune. Se pare că o apoproteină E ar fi factorul ereditar predispozant.

• *Sexul şi estrogenii*. Femeile au de două ori mai frecvent litiază decât bărbaţii; multiparele au mult mai des litiază decât nuliparele. De asemenea, cele care consumă anticoncepţionale, sau tratament de supleere postmenopauză au o incidenţă crescută a litiazei.

• *Obezitatea*. Obezitatea creşte riscul de litiază prin producerea crescută a colesterolului biliar; în timpul dietelor sau după rezecţiile intestinale (efectuate ca tratament pentru obezitate) riscul litiazic creşte şi mai mult.

• *Dieta.* Scăderea fibrelor din alimentaţie, prelungirea timpului de tranzit, prelungirea perioadelor de post sunt consideraţi factori favorizanţi, pe când dieta vegetariană este protectivă.

• *Factori plasmatici*. Un nivel scăzut al HDL şi crescut al trigliceridelor reprezintă factori de risc, mai mari decât creşterea colesterolului.

• Pacienţii cu *ciroză hepatică* dezvoltă în 30% din cazuri litiază biliară veziculară, mai ales în stadiul Child C şi etiologie alcoolică. De reţinut este faptul că nu se recomandă colecistectomia decât în cazul unor complicaţii ameninţătoare de viaţă (perforaţie, colecistită gangrenoasă), deoarece intervenţia precipită insuficienţa hepatică.

• Alte condiţii care favorizează litiaza biliară sunt: diabetul zaharat, rezecţia ileală, tratamente prelungite cu colestiramină, clofibrat, alte hipolipemiante, octreotid, nutriţie parenterală totală.

Morfopatologie

Bila este formată din 85-95% apă; restul este reprezentat de următoarele elemente:

- colesterol (4%) în formă neesterificată, în concentraţie independentă de colesterolul plasmatic;
- fosfolipide biliare (22%) sunt insolubile în apă şi constau în principal din lecitină, lisolecitină;
- acizi biliari (70%): acid colic şi chenodeoxicolic;
- proteine (3%);
- bilirubină (0,3%).

Calculii biliari sunt de trei feluri (**Tabelul I**): de colesterol (80% din calculi în ţările dezvoltate), pigmentari negri şi bruni.

Tabel I. Tipuri de calculi biliari
(modificat după Sherlock et al.)

Tip de calcul	Localizare	Componenţă	Consistenţă	Rx-opac	Boli (condiţii) asociate
Colesterol	Veziculă biliară Ducte biliare	Colesterol	Cristalină cu nucleu	15%	obezitate, rezecţii ileale, diabet zaharat, boli hepatice cronice
Negri	Veziculă biliară Ducte biliare	Bilirubină	Duri	60%	hemoliză, ciroză
Bruni	Ducte biliare	Bilirubinat de calciu	Moi, friabili	0%	obstrucţie biliară cronică

Calculii de colesterol sunt fie multipli şi faţetaţi, fie unici, de formă ovală sau cilindrică. Sunt coloraţi în alb-gălbui şi nu sunt radio-opaci.

Calculii pigmentari sunt mici, multipli, cu suprafaţa aspră, neregulată, fiind coloraţi în negru, măslinii, cu aspect lucios.Calculii pigmentari negri sunt duri, iar cei pigmentari bruni sunt friabili.

Când litiaza biliară este simptomatică există aproape întotdeauna şi modificări ale *pereţilor veziculei biliare* şi ale *căilor biliare.* Pereţii pot prezenta *leziuni de tip acut* (leziuni catarale, leziuni flegmonoase cu microabcese sau leziuni gangrenoase cu necroză şi perforaţii), sau *leziuni de tip cronic* cu veziculă sleroatrofică, mică, cu pereţii groşi aderentă la organele vecine. *Bila* poate lua aspectul ”bilei negre”, groasă, vâscoasă, aspect purulent în ”empiemul vezicular” şi poate fi decolorată, albicioasă, filantă: ”bila albă”. La nivelul *coledocului* pot apărea procese congestive cu evoluţie spre coledocită supurată, sau zone de scleroză şi retracţie.

Litiaza biliară pigmentară este cea caracterizată prin calculi conţinând mai puţin de 30% colesterol.

Calculii pigmentari negri sunt formaţi dintr-un polimer insolubil de bilirubină amestecat cu carbonat şi fosfat de calciu. Formarea lor se datorează unei cantităţi mai mari de *bilirubină indirectă* care modifică pH-ul, supraproducţiei unei glicoproteine care serveşte drept matrice organică şi calciului. O proporţie de 20-30% din calculi sunt de acest tip. Sunt frecvenţi în condiţiile hemolitice (anemii hemolitice: sferocitoză, proteze mecanice), în ciroze, boală Crohn ileală.

Calculii pigmentari bruni sunt formaţi din bilirubinat, palmitat şi stearat de calciu, dar şi colesterol. Bl este în mică măsură polimerizată. Se găsesc rar în vezicula biliară şi frecvent în ductele biliare. Conţin în peste 90% din cazuri *bacterii* şi se pare că un rol cheie în formarea lor îl are deconjugarea Bl de către enzimele bacteriene (beta-glucuronidaza). Se asociază cu leziunile stenozante biliare (boală Caroli, colangită sclerozantă, diverticuli juxtapapilari, paraziţi).

LITIAZA BILIARĂ VEZICULARĂ

Litiaza biliară veziculară este frecvent asimptomatică, fiind o descoperire întâmplătoare în timpul unui examen ecografic. Se pare că timpul mediu între formarea unui calcul şi apariţia simptomelor este de 12 ani. Atât timp cât calculii stau în vezicula biliară nu produc simptome.

Forme clinice

• *Litiaza veziculară asimptomatică*, este diagnosticată întâmplător şi *nu necesită tratament.*

• *Forma cu sindrom dispeptic biliar* se caracterizează prin jenă dureroasă în hipocondrul drept cu exacerbări tardive postalimentare, balonări postpandiale, gust amar, intoleranţă la grăsimi, prăjeli, tulburări de tranzit (diaree sau constipaţie), manifestări alergice, urticarie, accese de ”migrenă biliară” ce se termină cu vărsături.

• *Forma cu colică biliară* este determinată de migrarea calculului. Când *calculul migrează* la nivelul infundibulului, produce o compresie a canalului cistic, determinând simptome; deoarece este îngreunată scurgerea bilei, creşte presiunea în vezicula biliară, aceasta se destinde şi se produce o acţiune iritativă asupra mucoasei urmată de invazia bacteriană, cu declanşarea *colecistitei acute simptomatice*. Frecvent, pacientul prezintă *colică biliară* (durere acută în epigastru şi hipocondru drept cu iradiere spre umărul drept şi regiunea interscapulară, cu intensitate constantă (nu are caracter fluctuant) şi durată de 15 minute – 24 ore. Episodul se poate remite cu dietă şi analgetice, persistând o inflamaţie cronică – *colecistită cronică* – cu riscuri de exacerbări ulterioare. Colecistita cronică este asociată cu simptome nespecifice: disconfort abdominal, saţietate precoce, intoleranţă la grăsimi. În decursul unei colecistite acute, pot apărea perforaţii ale colecistului, fistule biliare interne urmate de ileus biliar. Dacă un calcul *migrează* în coledoc poate să fie eliminat silenţios în duoden, poate iniţia un episod de pancreatită acută, poate rămâne în duct producând episoade recurente de colangită, sau poate fi factor favorizant pentru abcese hepatice.

Diagnosticul diferenţial al colicii biliare se face cu următoarele afecţiuni:

1. *Colica renală dreaptă* se caracterizează prin durere lombară cu iradiere în jos, de-a lungul ureterului, spre fosa iliacă dreaptă şi organele genitale externe. La examenul sumar de urină se constată hematurie, cristalurie, leucociturie.

2. *Apendicita acută* cu apendicele orientat în sus se caracterizează prin durere la palpare în fosa iliacă dreaptă.

3. *Colica colitică* din tiflocolită, colonul iritabil şi cancerul flexiunii drepte a colonului se poate rareori confunda cu colica biliară.

4. *Colica pancreatică* din pancreatita acută se caracterizează prin durere epigastrică cu iradiere ”în bară”, în hipocondrul drept şi stâng, meteorism, tendinţă la colaps.

5. *Durerea din ulcerul gastro-duodenal* cu apariţie la 1-2 ore după masă este calmată de ingerarea de alimente şi nu evoluează de obicei cu vărsături.

6. *Pleurezia diafragmatică dreaptă şi pneumonia dreaptă* se caracterizează prin modificări la nivelul aparatului respirator, febră, fenomenele dispeptice biliare lipsesc, sau sunt minore.

7. *Infarctul miocardic posterior* se instalează de obicei la un pacient cu antecedente cardio-vasculare, iar EKG-ul precizează diagnosticul.

Tratamentul colicii biliare

Colica biliară necesită *repaus la pat* şi *dietă de cruţare hidro-zaharată.*

Se recomandă ceaiuri slab îndulcite, compoturi şi supe de zarzavat, iar, după ameliorarea durerilor, se permit piureurile din legume şi zarzavaturi,

carnea fiartă bine, brânzeturile nefermentate şi neafumate, laptele degresat. Se vor evita grăsimile animale, gălbenuşul de ou, prăjelile, rântaşurile.

Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos are drept scop calmarea durerii. Se vor recomanda următoarele tipuri de medicamente:

a) Antalgice-antispastice

- Atropină, 1 mg i.m. sau s.c.
- Papaverină 40 mg i.m. sau i.v.
- Brom-butil-scopolamină (scobutil) 10 mg i.m. sau i.v.
- Pethidină (Mialgin)
- Morfină
- Piafen

b) Medicaţie antiemetică

- Thietilperazinum (Torecan) 1 dg = 6,5 mg sau 1 f = 6,5 mg x 3/zi
- Clorpromazină (Plegomazin, Lergactil) 1 dg = 1 f = 25 mg
- Proclorperazina (Emetiral) 1 dg = 50 mg; 1 sup = 50 mg. Doza 1 dg x 3/zi sau 1 sup. x 2/zi.

Examenul paraclinic în litiaza biliară

1. *Examenul de sânge* poate evidenţia hipercolesterolemie, uneori hiperbilirubinemie şi hipercalcemie.

2. *Radiografia simplă pe gol.* În *diagnosticul pozitiv* de *litiază biliară veziculară* examenul radiologic poate da informaţii limitate: *calculii radio-opaci* (20-30% din calculi), vezicula biliară de porţelan, prezenţa aerului în căile biliare în fistulele bilio-digestive. Demonstrarea lipsei de opacitate a unor calculi identificaţi prin ecografie permite indicarea unui tratament de disoluţie orală.

3. *Colecistografia orală* este o investigaţie care are valoare mai mult istorică fiind rar utilizată astăzi. Este dificilă, durează, substanţa de contrast are efecte adverse (nefrotoxicitate, disurie, diaree, greaţă) şi necesită un canal cistic permeabil.

4. *Ecografia* (**Fig. 1**) este cea mai utilizată şi cea mai avantajoasă metodă pentru investigarea unei posibile afecţiuni a veziculei biliare. Este ieftină, rapidă, disponibilă, nu necesită pregătire specială, nu are efecte secundare, evidenţiază şi leziunile organelor vecine. În litiaza veziculară se observă imagini cu hiperreflectivitate crescută, cu diametru între câţiva mm şi câţiva cm, cu con de umbră posterior, mobile cu mişcările bolnavului.

5. *Tomografia computerizată* poate fi utilizată pentru diagnostic în situaţiile în care se doreşte efectuarea unui tratament de disoluţie; această metodă identifică proporţia de calciu din calculi şi stabileşte indicaţia.

Fig. 1. Ecografie abdominală: litiază veziculară biliară
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Diagnosticul pozitiv în litiaza biliară

Diagnosticul pozitiv de litiază biliară se realizează pe tabloul clinic sugestiv asociat cu ecografia biliară.

COMPLICATIILE LITIAZEI BILIARE

Complicaţiile litiazei biliare sunt următoarele:

I. ***Complicaţiile infecţioase*** sunt reprezentate de colecistitele litiazice.

A. COLECISTITA ACUTĂ este rezultatul *obstrucţiei cisticului* de către un calcul; consecinţa este o inflamaţie cauzată la început de acţiunea iritantă a componenţilor bilei asupra peretelui, urmată apoi de inflamaţia determinată de invazia bacteriană.

Tablou clinic

Pacientul este de obicei o femeie de peste 40 ani, supraponderală (totuşi nici o vârstă, sex, tip constituţional nu este cruţat), care prezintă după o masă bogată în grăsimi, uneori noaptea, o durere intensă epigastrică şi în hipocondrul drept cu iradiere spre umărul drept şi în regiunea interscapulară, cu intensitate constantă, durată de 30-60 minute, sau mai mult. Bolnavul este transpirat, evident în suferinţă, care caută o poziţie antalgică, uneori aplicându-şi căldură locală pe regiunea dureroasă. Alteori, durerea este mai profundă, centrală, asociată cu apărare sau contractură musculară sau chiar hiperestezie cutanată. Alte simptome care apar sunt greaţă, rar vărsături, flatulenţă, transpiraţii, tahicardie, febră. Icterul este prezent în litiaza biliară complicată cu litiază coledociană, sau când un calcul este inclavat în punga lui Hartmann şi comprimă coledocul (sindrom Mirrizzi tip I). La examenul fizic al abdomenului se observă sensibilitatea punctului colecistic, manevra Murphy pozitivă, hiperestezia cutanată şi uneori se palpează fundul vezicii biliare destinse şi dureroase.

Examen paraclinic

• *Examenele de laborator* evidenţiază leucocitoză cu neutrofilie. În cazul pacienţilor febrili, *hemoculturile* sunt pozitive.

• *Radiografia simplă* pe gol a abdomenului se efectuează mai ales în situaţiile când tabloul clinic nu este tipic pentru colecistită acută şi se aşteaptă informaţii utile pentru diagnostic (pneumoperitoneu, niveluri hidro-aerice).

• În colecistita acută se *observă peretele îngroşat al colecistului* de peste 5 mm (atenţie, alte afecţiuni se asociază cu îngroşarea pereţilor colecistului, de exemplu ciroza hepatică), prezenţa de *lichid* (spaţiu transonic) pericolecistic, *semnul Murphy ecografic pozitiv;* uneori, nu se vizualizează colecistul, ci doar un con de umbră care are punct de pornire în regiunea patului colecistului. Ecografia are o sensibilitate şi specificitate de peste 90%.

• *Scintigrafia cu* Tc^{99} este citată ca având valoare deosebită în diagnosticul colecistitei acute litiazice, dar este mult mai rar folosită.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de colecistită acută se pune pe tabloul clinic subiectiv şi obiectiv, la care se asociază examenul ecografic.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al colecistitei acute se face cu toate afecţiunile caracterizate clinic prin durere acută în hipocondrul drept: apendicită acută retrocecală, ocluzie intestinală, ulcer perforat, pancreatită acută. Trebuie excluse şi afecţiunile pleuro-pulmonare (pleurezia diafragmatică dreaptă, pleurita, pneumonia), infarctul miocardic acut, sau afecţiunile cu localizare pe nervul intercostal (zona zoster, nevralgii), afecţiuni ale coloanei toraco-dorsale, colica renală dreaptă.

Prognostic

Mobilizarea calculului din infundibul cu repermeabilizarea cisticului şi remiterea colecistitei acute este evoluţia naturală în peste 80% din cazuri. Cu toate acestea, vezicula biliară rămâne cu pereţii inflamaţi, fibrotică, plină de calculi şi funcţionând anormal, motive care duc la repetarea crizei în peste 30% din cazuri în următoarele luni.

Rar, colecistita acută se complică cu gangrenă, abces, perforaţie, fistulă, colecistită emfizematoasă, peritonită biliară; aceste complicaţii au devenit şi mai rare datorită antibioterapiei precoce.

Tratament

Măsuri generale: repaus la pat, dietă lichidiană, ameliorarea durerii prin administrarea de antispastice sau petidină.

Antibioticele se administrează pentru a preveni empiemul şi peritonita; în primele 24 h, 30% din hemoculturi sunt pozitive, procent care creşte la 80% după 72 h (*E. coli, S. faecalis, Klebsiella, Bacteroides*, uneori în combinaţie).

Antibioticul trebuie ales astfel încât să acopere spectrul microorganismelor colonice. Se indică o cefalosporină în cazurile stabile sau o combinaţie de piperacilină (2 g x 3-4/zi) cu aminoglicozid (Gentamicină 3-5 mg/Kgcorp/zi) în sepsis.

Tratamentul chirurgical constă în colecistectomie. Se preferă efectuarea intervenţiei cu ocazia primului atac de colecistită acută în cazul unui pacient fără comorbidităţi importante sau vârstă foarte înaintată; la aceştia din urmă se recomandă chirurgie electivă. Aceasta se efectuează astăzi în proporţie de peste 80% din cazuri prin *metoda laparoscopică,* care beneficiază de unele avantaje notabile faţă de metoda clasică: mortalitate mai mică, incizii mai mici care reduc necesarul de analgetice de tip opioid, durată de spitalizare mică (uneori 24 h), recuperare postoperatorie rapidă. Dezavantajele metodei, întâlnite mai ales când chirurgul este începător, constau într-un procent mai mare a injuriilor intraoperatorii ale coledocului. Uneori, metoda laparoscopică nu poate fi finalizată şi chirurgul trebuie să convertească intervenţia într-una clasică. La un pacient vârstnic cu comorbidităţi, o metodă de tratament chirurgical eficace şi fără riscuri deosebite este *colecistotomia percutană* cu plasarea unui tub de dren, intervenţie efectuată sub acoperirea antibioticelor.

B. EMPIEMUL COLECISTULUI (abcesul colecistic) se dezvoltă când un calcul blochează cisticul şi vezicula biliară se suprainfectează. Se produce frecvent după CPRE, când s-a realizat sfincterotomia, dar nu s-a putut asigura permeabilitatea căii sau după plasarea unei proteze pentru o stenoză malignă.

Tabloul clinic sugestiv: febră, frisoane, durere, apărare sau contractură.

Tratamentul: antibioterapie + colecistectomie (sau colecistotomie percutană).

Complicaţiile septice postoperatorii sunt frecvente.

C. PERFORAŢIA COLECISTULUI se produce prin necroza peretelui colecistului, frecvent în zona fundului vezicular mai puţin vascularizat. Pacientul prezintă greaţă, vărsături, dureri în hipocondrul drept, febră, masă palpabilă în hipocondru drept. *Diagnosticul* poate fi uneori dificil. Ecografia sau tomografia computerizată evidenţiază lichid liber în cavitatea peritoneală, calculi sau abces. Există trei tipuri de perforaţie:

1. *Peritonită acută biliară,* care apare la pacienţii imunocompromişi (DZ, SIDA, bătrâni etc.); orice abdomen acut la acest tip de pacienţi trebuie suspectat ca fiind peritonită biliară. Tratamentul constă în antibioterapie şi chirurgie.
2. *Abces pericolecistic.*
3. *Perforaţie cronică cu fistulă digestivă internă.*

D. COLECISTITA EMFIZEMATOASĂ este datorată infecţiei cu bacterii care produc gaz: *E. coli, Clostridium welchi, streptococi anaerobi*. Afecţiunea apare frecvent la bărbaţi diabetici, care dezvoltă tabloul clinic al unei colecistite acute severe, toxice.

Diagnosticul se bazează pe investigaţiile imagistice:

- *Rx abdominală pe gol* evidenţiază o imagine gazoasă în formă de pară, eventual aer în pereţii colecistului, nivel hidro-aeric observat în poziţie şezândă.

- *ecografia şi CT* evidenţiază calculii şi modificările de perete sugestive în doar 50% din cazuri.

Tratament: antibiotice + chirurgie.

E. COLECISTITA CRONICĂ LITIAZICĂ este forma cea mai frecventă de prezentare a litiazei veziculare. Se produce fie insidios, fie în urma unor colecistite acute repetate.

Tabloul clinic este destul de şters şi nespecific, punctat eventual de episoade de colecistită acută. Obişnuit, pacientul prezintă distensie abdominală, greaţă, rar vărsături, durere constantă dar de intensitate mică în hipocondrul drept, epigastru, interscapulovertebral, uneori ameliorate de eructaţii. Durerea poate fi uneori ameliorată de alcaline.

Investigaţiile imagistice, în particular *ecografia* indică prezenţa calculilor şi a pereţilor mai groşi, fibrozaţi ai colecistului. Problema care se ridică în prezenţa unui tablou clinic atât de nespecific, chiar cu imagine ecografică sugestivă este dacă simptomele sunt datorate colecistitei cronice sau altei afecţiuni (ulcer peptic, colon iritabil, hernie hiatală, dispepsie, infecţii urinare cronice). Înainte de a indica colecistectomia trebuie să fim cât se poate de siguri că aceasta nu se adresează unei afecţiuni asimptomatice.

Prognosticul este bun, dar bolnavii rămân simptomatici.

Tratamentul este medical, măcar până când se reuşeşte stabilirea cu exactitate a cauzalităţii simptomatologiei. Se recomandă diete sărace în grăsimi, corectarea obezităţii. În cazul calculilor radiotransparenţi se poate tenta *dizoluţia* sau *litotripsia extracorporeală*. În cazul în care simptomele sunt clar legate de colecistul patologic, se recomandă *colecistectomia.*

II. ***Complicaţiile mecanice ale litiazei biliare*** apar prin migrarea calculilor.

A. COLEDOCOLITIAZA este frecvent o complicaţie a litiazei colecistice, fiind urmarea migrării unui calcul în coledoc; este posibil ca litiaza coledociană să fie un fenomen independent de cea din colecist fiind secundară unei obstrucţii biliare urmate de infecţie (calculul este pigmentar, cu axul lung în conformitate cu coledocul). Este posibil să existe în coledoc calculi cu proveniență diferită: un calcul migrat de aceeaşi natură ca cei colecistici, care a produs condiţiile necesare formării altor calculi, pigmentari de această dată. Un tip special o reprezintă *calculii reziduali* (uitaţi) după colecistectomie.

Tabloul clinic. Litiaza coledociană poate fi asimptomatică, descoperită întâmplător, sau poate îmbrăca tabloul unei *colangite acute:* triada Charcot cu icter, durere, febră cu frisoane.

Colangită acută cu icter acut

Tabloul clinic clasic estereprezentat de o femeie vârstnică, cu istoric de dispepsie de tip biliar, care descrie apariţia:

1. *icterului colestatic moderat* (obstrucţia este incompletă, pigmenţii care ajung în scaun variază), cu scaune acolice, urini hipercrome;

2. *durerii colicative,* cu localizarea şi iradierea specifice colicii biliare, severă, care necesită analgetice; este asociată cu greţuri, vărsături şi sensibilitate la palpare;

3. *febrei* asociată cu frisoane.

Examenele de laborator indică prezenţa markerilor de colestază (GGT, FA şi Bl directă); uneori transaminazele şi amilazele plasmatice au valori tranzitor crescute. Poate fi prezentă leucocitoza. Hemocultura şi bilicultura sunt pozitive (*E. coli*, *Pseudomonas*).

Ecografia poate evidenţia creşterea diametrului coledocului (peste 7 mm) şi dilatarea căilor biliare intrahepatice (**Fig. 2**), eventual cu identificarea calculului coledocian şi a litiazei veziculare concomitente (**Fig. 3**).

Un coledoc la limita superioară a normalului cu absenţa dilatării căilor biliare intrahepatice nu reprezintă elemente negative absolute pentru diagnostic.

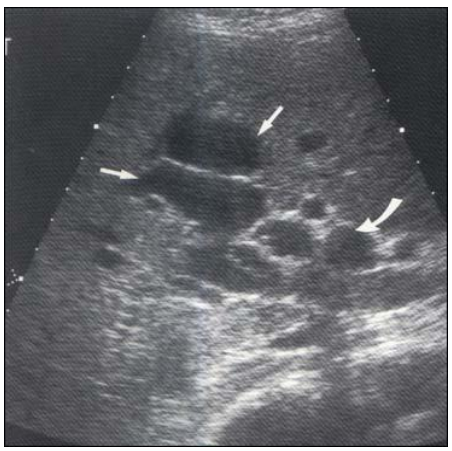


Fig. 2. Aspect ecografic sugestiv pentru căi biliare intrahepatice dilatate

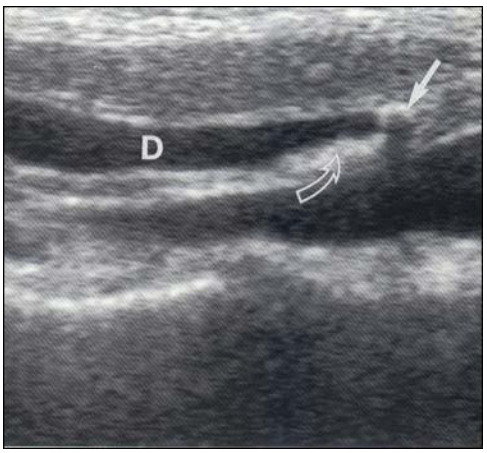


Fig. 3. Aspect ecografic sugestiv pentru coledoc dilatat şi litiază coledociană

Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Colangiografia efectuată pe cale endoscopică retrogradă (CPRE) sau prin metoda rezonanţei magnetice (MRCP) aduce date de înaltă sensibilitate şi specificitate pentru diagnostic, furnizând elemente directe pentru susţinerea acestuia. CPRE trebuie utilizată pentru investigare când aspectul clinic şi ecografic sunt înalt sugestive pentru litiază coledociană; în aceeaşi procedură se efectuează atât *diagnosticul* (**Fig. 4**), prin evidenţierea defectului de umplere la opacifierea coledocului cât şi *tratamentul*, prin efectuarea *sfincterotomiei endoscopice* cu *extragerea calculului* (**Fig. 5**) cu ajutorul unui balon sau baschet Dormia. În cazul când tabloul clinic este ambiguu, se recomandă efectuarea

MRCP, care are avantajul non-invazivităţii, dar dezavantajul că nu are valenţe terapeutice. *Tratamentul* constă în administrarea de antibiotice şi extragerea calculului prin metoda endoscopică, sau în caz de insucces, chirurgicală.

Fig. 4. CPRE: imagine sugestivă pentru litiază coledociană
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

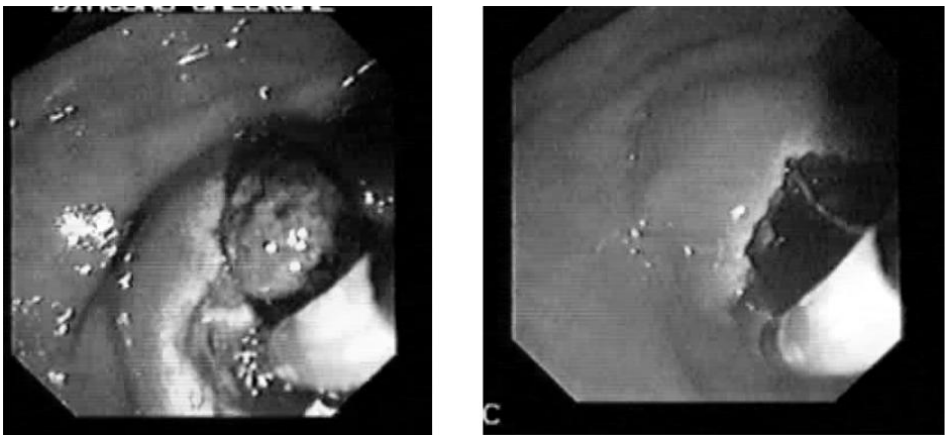


Fig. 5. Imagine endoscopică: sfincterotomie; extragerea calculului
Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

Colangita acută supurativă, formă gravă de colangită, este caracterizată clinic prin 5 elemente (cvintetul lui Reynold): febră, icter, durere, hipotensiune, confuzie. Insuficienţa renală şi trombocitopenia se instalează mai târziu, ca urmare a instalării coagulării intravasculare diseminate.

Examenele de laborator indică leucocitoză cu neutrofilie, trombocitopenie, afectarea funcţiei renale, alături de sindromul de colestază tipic. Hemoculturile sunt de regulă pozitive. *Ecografia* evidenţiază dilatarea coledocului şi a căilor biliare intrahepatice, cu sau fără calculi vizibili. CPRE sau MRCP trebuie efectuate de urgenţă pentru tranşarea diagnosticului.

Tratamentul constă în *antibioterapie* (de elecţie *piperacilină* în asociaţie cu *gentamicină,* ultimul doar câteva zile deoarece este nefrotoxic), fluide i.v. şi decompresia căilor biliare. Metodele folosite pentru decompresie sunt, în ordinea care trebuie preferată: 1) CPRE cu sfincterotomie şi extragere de calculi, sau plasarea unui tub naso-biliar (mortalitate 5-10%); 2) drenaj biliar percutan; 3) chirurgical (mortalitate 16-40%).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al litiazei coledociene se face cu următoarele afecţiuni:

1. *Neoplasmul de cap de pancreas*

Neoplasmul de cap de pancreas apare de obicei la persoanele vârstnice, se însoţeşte de stare de denutriţie, debutul este lent, cu icter intens şi progresiv şi veziculă biliară mărită. În litiaza coledociană debutul este brusc, cu icter moderat şi variabil, cu veziculă biliară mică, simptomele apărând de obicei la o femeie de 40-50 de ani cu stare generală bună.

2. *Cancerul hepatic* determină icter prin compresiunea asupra coledocului. La palpare se constată hepatomegalie cu suprafaţa neomogenă.

3. *Hepatitele icterigene*. Circumstanţele etiologice, anamneza şi examenul de sânge precizează diagnosticul.

4. *Chisturile hidatice ale feţei inferioare ale ficatului* pot determina compresiune cu icter.

5. *Spasmul reflex al sfincterului Oddi.*

B. SINDROMUL MIRRIZZI reprezintă condiţia în care un calcul este *inclavat în cistic sau istmul colecistului şi comprimă coledocul* în porţiunea sa mijlocie, determinând obstrucţie; episoadele de colangită recurente pot determina erodarea peretelui şi formarea unei cavităţi comune.

Litiaza cisticului îmbracă următoarele forme clinice:

- forma dureroasă cu colici violente, fără febră şi icter;
- forma febrilă, atunci când infecţia complică o veche obstrucţie a cisticului;
- forma icterică apare în urma localizării calculului în porţiunea cea mai distală a cisticului, care se lipeşte de canalul hepatic. Icterul se însoţeşte de febră, iar diagnosticul diferenţial cu litiaza coledocului este aprope imposibil;
- forma cu veziculă mare, ”hidrocolecist” se realizează prin obstrucţia completă sau incompletă a cisticului.

Uneori, calculul permite intrarea bilei în colecist, dar împiedică ieşirea acesteia, ceea ce are drept consecinţă mărirea de volum a veziculei biliare, realizând ”hidropsul vezicular”. Subiectiv, hidropsul vezicular determină o senzaţie de greutate în hipocondrul drept, colici biliare mai puţin intense, şi

semne de vecinătate. La palpare în hipocondrul drept se constată o veziculă mărită în volum, lipită de faţa anterioară a ficatului.

III. *Pancreatita acută biliară* este o consecinţă a *migrării* unui calcul coledocian relativ mic prin *papila lui Vater* şi producerea unei inflamaţii şi spasmului consecutive pasajului; uneori calculul rămâne inclavat în papilă, iar pancreatita poate fi mai severă. Un nivel plasmatic ridicat al transaminazelor şi al amilazelor sugerează diagnosticul, iar ecografia şi CRPE îl confirmă. *Sfincterotomia* de urgenţă influenţează favorabil evoluţia unei pancreatite acute biliare.

Ecografia indică dilatarea coledocului şi a căilor biliare, fără a se putea identifica vreun marker sugestiv pentru acest sindrom; CRPE evidenţiază obstrucţia medio-coledociană, uneori imagine de calcul care apare în coledoc. *Terapia endoscopică* este posibilă prin implantarea unei proteze pentru decompresia căii; rar, se poate extrage calculul. Chirurgia este necesară pentru colecistectomie şi extragerea calculului cistic.

IV. *Complicaţiile neoplazice*

Cancerul veziculei biliare este mai rar.

Tratamentul litiazei biliare

A. *Tratamentul non-chirurgical*

Odată cu dezvoltarea chirurgiei laparoscopice, tratamentul non-chirurgical al litiazei biliare veziculare şi-a restrâns indicaţiile. O minoritate de pacienţi poate beneficia de astfel de tratament.

Indicaţiile tratamentului non-chirurgical:

- pacient simptomatic (simptome moderate);
- pacient cu comorbidităţi importante sau vârstnic sau care refuză chirurgia;
- calculi mai mici de 20 mm (ideal mai mici de 5 mm);
- mai puţin de 4 calculi;
- calculi radiotransparenţi, de colesterol.

• *Tratament cu săruri biliare*:

- *acid chenodeoxicolic*: 12-15 mg/kcorp/zi cu administrare seara. Efecte adverse: diaree, creşterea transaminazelor (monitorizarea lor este necesară);

- *acid ursodeoxicolic*: 8-10 mg/kcorp/zi; nu are efecte adverse notabile.

- combinaţie a celor doi acizi în doze de 6-8 mg/kcorp/zi fiecare (Ursofalk) evită efectele adverse ale acidului chenodeoxicolic în doze mari.

Efectele sunt de *dizolvare* a calculilor în 40-60% din cazuri cu reducerea simptomatologiei. Din păcate, rata de recurenţă este de până la 50%, mai mare în primii 2 ani şi mai ales când calculii au fost multipli. După 3 ani, riscul recurenţei scade. Utilizarea unei doze minime de 200-300 mg/zi de acid ursodeoxicolic scade riscul recurenţei.

• *Dizolvarea directă a calculilor* constă în instilarea printr-un cateter introdus transcutan în vezicula biliară a unei substanţe cu efecte dizolvante – metilterţ-butil eter (MTBE) – urmată de scoaterea cateterului după 1-3 zile. Efecte adverse: greaţă, vărsături, scurgerea bilei prin orificiul lăsat de cateter, injurie toxică.

• *Litotripsia extracorporeală* prin unde de şoc are succes în 20-25% din cazurile selecţionate; este o tehnică utilizată la o minoritate de pacienţi.

B. Tratamentul chirurgical

Tratamentul constă în *colecistectomie laparoscopică* sau *clasică (laparotomie)*, cea din urmă fiind indicată în colici repetate, complicaţii mecanice cu hidrops vezicular, icter, complicații infecţioase cu gangrenă, colecistită purulentă, perforația colecistului cu peritonită.

Lecturi recomandate

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005. Epub 2016 Apr 13.
2. *Gallstone disease: diagnosis and management. NICE Clinical guideline* [CG188]2014 Oct. www.nice.org.uk/guidance/cg188.

SINDROMUL ICTERIC. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ICTERELOR

Anca TRIFAN, Carol STANCIU

Definiţia sindromului icteric

Icterul defineşte culoarea galbenă a mucoaselor şi pielii ca urmare a depunerii pigmenţilor biliari, fiind expresia clinică a unei *hiperbilirubinemii de peste 2,5 mg/dl.* Termenul de subicter defineşte coloraţia gălbuie a sclerei neasociată cu colorarea pielii şi care exprimă o creştere de peste 1,8 mg/dl a bilirubinei, dar mai mică de 2,5 mg/dl.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial al icterului se face cu *carotenodermia* care rezultă din depunerea de caroten în ţesuturi ca urmare a consumului de alimente bogate în caroten (morcovi, roşii).

Se descriu următoarele nuanţe de icter: rubin icter – în hepatită; flavin icter (nuanţă de lămâie) – în anemie hemolitică; verdin icter – în obstrucţie biliară de câteva săptămâni; icterul negru – în obstrucţie biliară care durează de luni de zile. Aceste nuanţe au valoare pur orientativă, chiar la acelaşi pacient fiind posibile toate variantele.

Metabolismul bilirubinei

Peste 90% din bilirubină (Bl) provine din distrugerea hemoglobinei (70% la nivel reticulohistiocitar, 20% la nivelul măduvei osoase) cu eliberarea fierului, globinei şi biliverdinei care va fi redusă ulterior prin acţiunea biliverdin-reductazei în Bl.

Circa 300 mg de bilirubină este formată zilnic. Această bilirubină este liberă, neconjugată şi este numită *indirectă.* Bl indirectă nu este solubilă, nu este eliminată prin urină şi este transportată în plasmă legată de albumină.

Ficatul are trei roluri fundamentale în metabolismul bilirubinei: *preluarea, conjugarea* şi *excreţia*. *Bilirubina neconjugată* este prezentată la polul vascular al hepatocitului, unde este disociată de albumină, apoi este conjugată la nivelul reticulului citoplasmatic şi transformată în glucuronat de bilirubină sub acţiunea unei enzime – *glucuroniltransferaza. Bilirubina conjugată,* care este *solubilă în apă,* este transportată printr-un proces activ, consumator de energie, la polul biliar al hepatocitului, unde este excretată în canaliculele biliare şi apoi, prin sistemul biliar intrahepatic şi extrahepatic, ajunge, prin ampula lui Vater, în duoden. În intestin, sub acţiunea bacteriilor intestinale, este transformată în urobilinogen, care urmează mai multe trasee: o parte este

transformată în stercobilinogen şi eliminată prin scaun (40-280 mg pe zi), altă parte intră în circuitul entero-hepatic, fiind reabsorbită şi, prin sistemul port, iarăşi excretată, iar o altă parte intră în circulaţia sistemică şi este eliminată de rinichi (4 mg pe zi).

Clasificarea icterelor

Cea mai simplă şi logică clasificare a icterelor este în trei tipuri: *prehepatic, hepatic şi posthepatic* (**Tabelul I**). În realitate, diferenţierea dintre cele trei tipuri nu este foarte simplă, deoarece există un grad mare de suprapunere, mai ales între tipul hepatic şi post-hepatic.

Icterul prehepatic se datorează în principal *hemolizei,* care are ca urmare *supraproducţia de bilirubină neconjugată,* ce nu poate fi prelucrată de ficat în totalitate; Bl indirectă este crescută la valori care nu depăşesc de obicei 5 mg/dl. În hemoliza severă, eforturile ficatului de a conjuga cât mai mult duc la creşterea şi a fracţiei conjugate şi, consecutiv, a urobilinogenului.

Tabel I. Clasificarea icterelor

Tip	Verigă metabolism / transport	Mecanism, Cauză
prehepatic	Hb Bilirubină	Supraproducţie de bilirubină peste capacităţile de preluare Hemoliză
hepatic	Conjugare Transport Excreţie	Disfuncţie de preluare a Bl Disfuncţie în transportul intracelular (premicrosomal) Disfuncţie în conjugare (icter microsomal) - congenital - postpartum - dobândit Disfuncţie în excreţia Bl (icter de excreţie, postmicrosomal)
posthepatic	Transport prin Canalicule Ducte Coledoc Cistic Veziculă biliară Ampulă Duoden	Disfuncţie în secreţia canaliculară (medicamente, hormoni sexuali, congenitală) Boli ale ductelor biliare (ciroză biliară primitivă) Obstrucţia căilor biliare intra-, extra-hepatice (calculi, tumori ale căilor biliare, ficat, pancreas, adenopatii etc.)

Bila excretată de ficat este litogenă, *litiaza pigmentară* fiind parte integrantă a tabloului clinic al hemolizei cronice.

Deşi hemoliza, cu numeroasele sale etiologii, este cea mai frecventă cauză de icter prehepatic, trebuie considerate ca posibile cauze: eritropoeză ineficientă cu distrugere prematură intramedulară, infarcte pulmonare, hematoame mari, perioada postoperatorie, transfuzii de sânge sau îndepărtarea bilirubinei de pe albumină de către substanţe endogene (acizi graşi cu lanţ lung etc.) sau exogene (medicamente, medii de contrast etc.) care intră în competiţie cu Bl.

Icterul hemolitic determină următoarele modificări: creşterea Bl serice, predominant pe seama celei indirecte, urobilinogenuria, bilirubinuria crescute (în cazuri severe), creşterea LDH, scăderea haptoglobinei, raportul LDH/TGO mai mare de 12, reticulocitoză mai mare de 2%, frecvent splenomegalie, biopsia hepatică normală (eventual depozite de hemosiderină), creşterea eritropoezei medulare. Fosfataza alcalină şi transaminazele sunt normale.

Creşterea Bl indirecte este observată şi în icterele hepatice datorate defectului de conjugare a Bl (Gilbert, Crigler-Najar).

Icterul hepatic poate fi premicrosomal, microsomal sau postmicrosomal.

- *Icterul premicrosomal,* determinat de un deficit de preluare a Bl la polul vascular al hepatocitului datorită acizilor biliari, medicamentelor, postului prelungit, sepsis-ului, toxemiei, îmbracă un tablou asemănător cu cel prehepatic.
- *Icterul prin deficit de conjugare* (microsomal) poate fi dobândit (medicamente, hormoni, hipotiroidie etc.) sau congenital. Seamănă cu cel prehepatic, cu creşterea Bl indirecte, dar lipseşte bilirubinuria.
- *Icterul prin deficit de excreţie a Bl este postmicrosomal* şi se datorează unei regurgitări a Bl conjugate. Asociază creşterea ambelor fracţii ale Bl. Poate fi *congenital* (sindrom Dubin-Johnson, Rotor) sau *dobândit* (ciroză hepatică, şoc, insuficienţă cardiacă, consum de alcool, medicamente). Biochimia indică creşterea *Bl directe* şi uneori şi *indirecte*, bilirubinurie, urobilinogenurierie şi, în funcţie de cauza icterului, creşterea transaminazelor, scăderea albuminei plasmatice, a indicelui Quick etc.

Icterul posthepatic se datorează unui deficit de secreţie al bilei la nivelul canaliculiilor biliari sau a unei obstrucţii situate la orice nivel al ductelor biliare intra- sau extrahepatice. Histologic se pot observa trombi biliari în canaliculi şi prezenţa de depozite de Bl în celulele Kupffer şi hepatocite (în special în centrul lobulului). Se descriu două variante ale acestui tip de icter:

1) *Icter obstructiv extrahepatic* care se datorează îngustării ductelor extrahepatice; cea mai frecvent afectată este regiunea papilei, care poate fi sediul obstrucţiei prin calculi inclavaţi, stenoze inflamatorii, tumorale, compresie sau invazie a unui cancer pancreatic, diverticul juxtapapilar, adenoame. Alte cauze mai frecvente sunt: compresia coledocului de către o piatră inclavată în cistic (sindrom Mirrizzi), hemobilie, paraziţi (ascarizi) etc.

Biochimic, se observă hiperbilirubinemie, în special *directă,* creşterea FA, a GGT, colesterolului, 5-NU, a acizilor biliari conjugaţi. Apare *steatoreea*, care determină pierdere în greutate şi deficit de vitamine liposolubile (A, D, E, K) şi calciu. Pacienţii prezintă *icter progresiv, prurit, urini hipercrome, scaune acolice.*

2) *Icterul obstructiv intra-hepatic* se datorează blocării canaliculelor şi ductelor biliare intrahepatice prin procese patologice diverse: inflamatorii (colangită primară, sclerozantă), calculi intrahepatici, granuloame, amiloidoză, tumori, chişti, medicamente, sarcină etc. În perioada postoperatorie poate apărea un astfel de tip de icter produs prin mecanisme combinate: hipoxie, hipotensiune, toxine, sepsis etc.

O altă clasificare, care foloseşte *criteriul biochimic*, împarte icterul în două categorii: *icter cu bilirubină neconjugată, indirectă* şi *icter cu bilirubină directă, conjugată.* În **Tabelul II** sunt prezentate cauzele funcţionale, neonatale, conatale sau/şi ereditare.

Tabel II. Clasificarea icterelor

Tip de hiperbilirubinemie	Cauze
Bl indirectă (neconjugată)	***Icter neonatal*** • Fiziologic al nou născutului • Stenoza pilorică • Ocluzia intestinală • Incompatibilitate de grup sanguin • Anemie hemolitică ereditară • Icter asociat cu laptele matern ***Icter conatal-ereditar*** • Sdr. Lucey-Driscoll • Anemie hemolitică ereditară • Eritropoieză deficitară • Sdr. Crigler-Najar I şi II • Sdr. Gilbert
Hiperbilirubinemia directă (conjugată)	• Sdr. Dubin Johnson • Sdr. Rotor *Asociate cu creşterea acizilor biliari* • Colestaza recurentă de sarcină • Colestaza intrahepatică recurentă benignă sau progresivă • Hepatită conatală idiopatică

Diagnostic pozitiv

În procesul de diagnosticare a unui icter trebuie avute în vedere o varietate de afecţiuni care pot asocia acest simptom/ sindrom. *Etapele de diagnostic* cuprind o anamneză şi un examen fizic atent, o analiză a scaunului şi urinei (testarea urobilinogenului şi bilirubinei urinare), identificarea tipului predominant de Bl crescută, urmând apoi etapa testelor speciale: ecografia, colangiografia endoscopică sau RM, eventual biopsia hepatică.

În timpul ***anamnezei*** medicul trebuie să clarifice şi să consemneze următoarele aspecte:

- vârsta, sexul;
- debutul icterului;

- evoluţia intensităţii icterului (fluctuaţii);
- recurenţe;
- asocierea cu manevre diagnostice invazive sau intervenţii chirurgicale (în special colecistectomia, clasică sau laparoscopică);
- sarcină;
- existenţa icterului la alţi membri ai familiei;
- consum de alcool, ”fructe de mare”;
- administrare de medicamente, chimicale;
- contact cu persoane icterice;
- regiunea de proveniență (zonă endemică pentru hepatite virale) sau călătorii în astfel de regiuni;
- profesia (contact cu produse chimice hepatotoxice, şobolani, persoane infectate cu virusuri hepatotoxice, produse de sânge);
- afecţiuni hematologice sau hepato-biliare cunoscute.

În ceea ce priveşte simptomele pacientului, atenţie deosebită trebuie acordată următoarelor elemente:

- durere în epigastru sau hipocondru drept;
- colici biliare;
- simptome de impregnare neoplazică (anorexie, scădere ponderală);
- prurit;
- artralgii, subfebrilitate, stare gripală;
- astenie, fatigabilitate;
- aspectul scaunului şi urinei.

Examenul fizic aduce în primul rând informaţii despre existenţa icterului, dar şi câteva indicaţii în ceea ce priveşte etiologia sindromului icteric:

- anemia indică hemoliza, cancerul sau ciroza;
- scăderea în greutate sugerează cancerul;
- nuanţa icterului: palid-uşor gălbui (anemie hemolitică); portocaliu (hepatocelular); verzui (obstrucţie biliară cronică);
- semne de neoplazie primară (colon, sân, tiroidă, pulmoni), adenopatii care pot sugera afecţiune metastatică hepatică;
- modificări cutanate sugestive pentru ciroză hepatică;
- leziuni de grataj, pigmentări melaninice, xantoame, hipocratism digital în sindroame colestatice;
- tromboflebită migratorie, noduli metastatici cutanaţi în cancere;
- edeme periferice, ascită în ciroză;
- circulaţie colaterală.

Examenul abdomenului poate evidenţia *hepatomegalie* sau *ficat mic atrofic* (sugerează afectare hepatică cronică şi infirmă colestaza extrahepatică, în care ficatul este mare şi regulat), sensibilitate la palpare, *splenomegalie* (anemie hemolitică, ciroză), alte *stigmate cutanate* de ciroză hepatică. În hepatita alcoolică şi în tumori hepatice se poate asculta un murmur prehepatic. În coledocolitiază vezicula biliară este sensibilă, semnul Murphy pozitiv. O veziculă biliară palpabilă sau chiar vizibilă, ca o “pară”, este sugestivă pentru cancer de cap de pancreas.

Statusul mintal poate fi influenţat în icterul hepatocelular.

Examenul obiectiv al urinei şi scaunului, eventual al *bilei,* şi câteva teste banale ale acestora pot da indicaţii preţioase pentru orientarea investigaţiilor ulterioare (**Tabelul III**).

Bilirubinuria este un semn precoce al unei hepatite acute sau al icterului medicamentos. *Absenţa persistentă* a *urobilinogenului în urină* sugerează obstrucţie totală a arborelui biliar. *Absenţa bilirubinei în urină* cu hiperurobilinogenurie este marcă pentru icter hemolitic. Scaune permanent *palide* orientează spre obstrucţie biliară, iar asocierea cu testul hemoragiilor oculte pozitiv sugerează o leziune malignă digestivă (ampulom).

Tabel III. Caracteristicile urinei, scaunului şi bilei în diferitele tipuri de icter

Tip de icter	Bilă	Scaun	Urină	Urobilinogen	Bilirubină în urină
prehepatic	închisă	închis	normală	+	-
hepatic	deschisă	deschis	închisă	+	+
posthepatic	deschisă sau inexistentă	acoolic	închisă	-	+

Testele biochimice uzuale utile

1. *Determinarea bilirubinei totale, conjugate şi neconjugate* utile pentru confirmarea biochimică a icterului, evaluarea severităţii şi încadrarea într-un tip de icter (cu Bl directă sau indirectă).

2. *Determinarea enzimelor canaliculare* care sugerează colestaza: GGT şi FA; creşterea FA de cel puţin trei ori, în absenţa unei afecţiuni osoase şi în tandem cu creşterea GGT, confirmă colestaza.

3. *Albuminele serice* sunt scăzute, iar gamma-*globulinele* sunt crescute în boli hepatice cronice. Alfa 2 şi beta globulinele sunt crescute în icterul colestatic, iar gamma în cel hepatocelular.

4. *Transaminazele* sunt crescute mai mult în hepatite şi mai puţin în icterul colestatic. În cazul obstrucţiei biliare datorate unui calcul se pot însă înregistra valori foarte crescute.

Testele hematologice

1. *Anemia* cu *reticulocitoză* sugerează hemoliza.

2. *Leucopenia cu limfocitoză* relativă sugerează o hepatită cronică. Leucocitoză poate apărea în hepatite acute alcoolice sau virale, colangită sau boli maligne.

3. *Indicele Quick* este scăzut în afecţiuni hepatocelulare, dar şi în colestază; administrarea de 10mg iv de vitamină K1 trei zile îl normalizează în icterul colestatic, dar nu şi în cel hepatocelular.

4. *Alte teste* care se efectuează în unele tipuri de icter sunt: Ac antimitocondriali, serologia pentru hepatitele virale, determinarea coproporfirinelor urinare.

5. *Markerii virali* care se solicită pentru investigarea unui icter posibil hepatocelular, mai ales acut, sunt cei pentru VHA, VHB, VHD, Ebstein Barr, citomegalovirus; Ac antivirus C se pozitivează la 2-4 luni şi nu au nici un rol în investigarea unui icter acut.

Investigaţii imagistice

Radiografia pulmonară poate evidenţia metastaze sau numai ascensionarea hemidiafragmului drept din cauza unei eventuale hepatomegalii.

Vizualizarea căilor biliare este foarte utilă pentru diferenţierea unui icter obstructiv chirurgical (obstrucţie coledoc) de unul hepatocelular. Metoda uzuală, ieftină şi disponibilă în orice serviciu clinic este *ecografia*, care identifică dilatarea căilor biliare intrahepatice şi frecvent cauza obstrucţiei. În cazul căilor biliare dilatate următoarea etapă de diagnostic include *colangiografia* efectuată fie cu ajutorul RM (MRCP) (cea mai inofensivă, dar şi cea mai scumpă) urmată eventual de cea *endoscopică retrogradă – colangiopancreatografia retrogradă endoscopică* (CPRE) dacă este nevoie de o manevră terapeutică (extragere de calculi, protezare, ampulectomie) sau prin *metoda percutană* (când CPRE sau MRCP au eşuat). *CT* este indicat rar, doar atunci când se suspicionează formaţiuni înlocuitoare de spaţiu.

Alte investigaţii

Biopsia hepatică (BH) este rar necesară în icterele acute, dar poate fi de un real folos în icterele cronice probabil hepatocelulare sau prehepatice nediagnosticate prin metode neinvazive. În cazul căilor biliare dilatate, această metodă este contraindicată. La un pacient cu risc de sângerare mare şi la care BH ar putea aduce date preţioase se poate folosi metoda transjugulară.

Laparoscopia şi laparotomia diagnostică au devenit demodate şi chiar periculoase pentru investigarea unui icter; datorită metodelor imagistice diverse şi cu mare sensibilitate şi specificitate în majoritatea cazurilor, diagnosticul se poate stabili fără aportul acestor tehnici invazive.

La *examinarea intraoperatorie*, un ficat verde închis cu o veziculă biliară enormă indică o obstrucţie biliară extrahepatică. Un ficat nodular tumoral sugerează malignitatea. Un ficat pestriţ palid verzui este apanajul cirozei.

Diagnostic diferenţial

În **Tabelul IV** sunt prezentate elementele de diagnostic pozitiv şi de diagnostic diferenţial ale principalelor boli asociate cu icter.

Tratament

Icterul este un simptom cu numeroase *etiologii* şi *variante patogenice* şi nu poate fi descris un tratament standardizat valabil pentru toate tipurile. Icterul de tip obstructiv beneficiază de un tratament chirurgical care, în caz de obstacol

benign, poate asigura îndepărtarea acestuia. *Endoscopia terapeutică* şi-a căpătat recunoaşterea ca primă opţiune pentru tratament în multe cazuri de icter obstructiv realizând:

1. sfincterotomie cu extragere de calculi, cheaguri, membrane hidatice etc.;
2. drenaj nazo-biliar;
3. implantare de proteze;
4. aplicare de radioterapie, laseroterapie locală;
5. recanalizarea stenozelor prin dilatare cu balonaş.

Tabel. IV. Diagnosticul pozitiv şi diferenţial al icterelor frecvente

Afecţiune/parametru	Litiază coledociană	Cancer periampular	Hepatită acută	Icter colestatic medicamentos	Ciroză biliară primitivă
Antecedente	dispepsie colici	-	Contact infectant, injecţii transfuzii etc.	consum de medicamente	prurit
Durere	colică biliară	Durere constantă epigastrică	sau disconfort minim	-	-
Prurit	±	+	tranzitoriu	+	+++
Instalare	lentă	lentă	rapidă	rapidă	progresivă
Evoluţie	fluctuantă	progresivă	remitere lentă	variabilă	persistentă
Scădere ponderală	±	+++	±	±	+
Pacient	femeie tânără, obeză	peste 40 de ani	tânăr	frecvent femeie, posibil nevrotică	femeie peste 40 de ani
Intensitatea icterului	moderat	intens	moderat, variabil	variabil	intens
Ficat	hepatomegalie sensibilă	hepatomegalie nedureroasă	hepatomegalie dureroasă	hepatomegalie modestă	variabil
Ascită	-	posibil	-	-	posibil
Veziculă biliară palpabilă	-	+	-	-	-
Arie colecistică sensibilă	+	-	-	-	-
Splenomegalie	-	ocazional	±	-	+
Leucocite↑↓	↑ sau N	↑ sau N	↓	N	↓ sau N
Scaun culoare	palid	palid	variabil	palid	palid
Hemocult	-	±	-	-	-
Urină: urobilinogen	+	-	- precoce; +tardiv	- precoce	variabil
FA	>3N	>3N	<3N	>3N	>3N
TGP	<5N	<5N	>10N	>5N	<5N
Ecografie, CT	căi biliare dilatate, calculi	căi biliare dilatate, colecist destins, tumoră	Splenomegalie, căi biliare normale	N	ficat cirotic, splenomegalie
Următoarea treaptă de diagnostic/tratament	CPRE sau MRCP	±CPRE	markeri virali	eliminarea medicamentului	AMA, LKM

PRINCIPALELE ENTITĂŢI PATOLOGICE ASOCIATE CU ICTER

1. Condiţii caracterizate de hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată)

Icterul neonatal

Circa 50% dintre nou-născuţi au niveluri crescute evident ale Bl în primele 5 zile de viaţă. Icterul fiziologic al nou-născutului se datorează unei producţii crescute de Bl cu metabolizare scăzută datorită hepatocitului imatur.

Sindroame icterice ereditare

Sunt trei sindroame ereditare caracterizate prin *deficit de conjugare a bilirubinei*: Crigler-Najar I, II şi Gilbert.

- SINDROMUL CRIGLER-NAJAR TIP I este o boală ereditară cu transmitere *autosomal recesivă,* caracterizată prin *hiperbilirubinemie indirectă* şi absenţa aproape totală a activităţii celor două enzime ale glucuroniltransferazei plasmatice. *Debutul* este în primele zile de la naştere prin icter şi manifestări neurologice importante; Bl este în totalitate indirectă, atingând valori de 20-40 mg/dl (uneori 50 mg/dl). Transaminazele şi toate celelalte teste hepatice în afara Bl sunt normale. Urina nu conţine Bl, bila colectată din duoden este palidă, nu conţine pigmenţi biliari. Biopsia hepatică este fără modificări, în afara unor posibili trombi biliari.

Evoluţia naturală este infaustă; fără tratament viguros majoritatea decedează până în 15 luni. Mai puţin de 100 de bolnavi au atins vârsta pubertăţii.

Tratament

În primele luni de viaţă se recomandă *fototerapia* intensă (acţionează transformând Bl în fotoizomeri solubili care pot fi eliminaţi în bilă fără conjugare) 12 ore/zi, care îşi pierde însă pe parcurs din eficienţă. *Fenobarbitalul* reduce doar vag Bl. Alte posibilităţi de tratament constau în separarea plasmei, ”exchange blood transfusion”, carbonat de calciu, fosfat de calciu, agar, zinc, colestiramina. Singurul tratament care asigură vindecarea este *transplantul de ficat* sau chiar numai de hepatocite.

- SINDROMUL CRIGLER-NAJAR TIP II (sindromul Arias) este o formă atenuată a tipului I, caracterizat printr-o activitate reziduală a glucuroniltransferazei, numai o izoenzimă fiind deficitară. Ca urmare, prin bilă se identifică şi bilirubină conjugată, predominant sub formă de monoglucuronid. Icterul apare în primul an de viaţă sau, mai rar, în primii 20-30 de ani; bilirubina este crescută predominant pe seama celei *indirecte*, menţinându-se la valori de 6-20 mg/dl. În cursul intervenţiilor chirurgicale, sepsis, acidoză, post prelungit, icterul se accentuează, Bl atingând valori de 40 mg/dl asociată cu

icter nuclear. Episoadele prelungite şi repetate de icter nuclear duc la *modificări neurologice* ireversibile (tremor intenţional, modificări EEG, deficit intelectual etc.). Ca şi în tipul I, nu există stigmate sugestive, culoarea scaunului şi urinei fiind normale, probele hepatice fiind normale, cu excepţia Bl, nu există hepatosplenomegalie, iar PBH evidenţiază doar trombi biliari şi hipertrofia reticulului endoplasmatic şi a aparatului Golgi. Diferenţierea între tipul I şi II se face cel mai uşor prin *analiza cromatografică a bilei* care evidenţiază în tipul II *prezenţa Bl conjugate*. *Prognosticul* este mai bun decât în cazul precedentului tip, dar pacientul trebuie avertizat asupra posibilităţii icterului nuclear şi sfătuit să evite pe cât posibil situaţiile de risc.

Tratament

Tratamentul constă în administrare de *fenobarbital* (60 mg x 3/zi) sau *fenitoin* asociate cu *fosfat de calciu*; se poate obţine o reducere a Bl cu 20-30%.

- SINDROMUL GILBERT-MEULENGRACHT este definit ca o condiţie familială benignă, caracterizată de *hiperbilirubinemie neconjugată modestă* (1-5 mg/dl) care nu se datorează hemolizei şi se însoţeşte de teste hepatice şi histologie hepatică normale. Prevalenţa în populaţie este de circa 5%. Defectul genetic este situat pe cromozomul 2 şi se transmite *autosomal dominant* cu penetranţă variabilă.

Patogenia sindromului Gilbert nu este pe deplin descifrată, mai multe mecanisme concurând: hemoliză minoră, supraproducţie, activitate enzimatică scăzută, deficite membranare care determină scăderea influxului intrahepatic.

Simptomatologia pacientului poate fi absentă, cu excepţia percepţiei *icterului,* sau poate fi destul de zgomotoasă şi aparent fără nici o legătură cu intensitatea icterului: iritabilitate, modificări inexplicabile ale dispoziţiei, oboseală, disconfort abdominal epigastric, disfuncţii vegetative diverse. Aceste manifestări par a fi doar epifenomene, reacţii ipohondriace la icter.

Icterul este modest, cu fluctuaţii mari în câteva zile, accentuat de post prelungit, efort fizic, menstruaţie, medicamente, stress. Debutul este în perioada 15-30 de ani, fiind extrem de rar la noi-născuţi şi copii. Ficatul şi splina sunt în limite normale, testele hepatice normale, fără semne de hemoliză (prezente doar la valori mari ale Bl).

Diagnosticul se suspicionează când Bl indirectă este crescută modest, testele hepatice normale, ecografia normală. Diagnosticul poate fi validat prin: acizi biliari normali, reticulocite normale, gradientul biliar dintre Bl mono- şi conjugată crescut, creşterea valorilor Bl după post, sau diete fără grăsimi, exerciţiu fizic şi după testul cu nicotină (creşterea Bl cu mai mult de 0,9 ml/dl după administrarea a 50 mg de acid nicotinic) şi scăderea după fenobarbital.

Tratament

Tratamentul constă în primul rând în asigurarea pacientului despre benignitatea afecţiunii (o boală cosmetică) şi neinfluenţarea speranţei de viaţă.

2. Condiţii caracterizate de hiperbilirubinemie directă (conjugată)

Boli ereditare

- SINDROMUL DUBIN-JOHNSON este o afecţiune autosomal recesivă rară (mai comună la evreii iranieni) caracterizată prin icter moderat, cronic, intermitent cu *hiperbilirubinemie directă* şi *parţial indirectă, bilirubinurie* şi *ficat negru-verzui*. Defectul constă într-un deficit de excreţie a anionilor organici (deci nu a sărurilor biliare) la nivelul membranei canaliculare a hepatocitului.

Simptomatologia se instalează între 10-30 de ani, brusc sau progresiv prin icter moderat, neasociat cu prurit, agravat sau precipitat de infecţii, anticoncepţionale, stress, sarcină, alcool, hepatită virală. Alte simptome descrise în cadrul acestui sindrom sunt: astenie, disconfort epigastric, greaţă, inapetenţă.

Biochimic în icterul cronic se evidenţiază *hiperbilirubinemie* predominant *directă* (peste 60%) cu valori între 2-6 mg/dl (putând creşte în timpul atacurilor icterice până la 20 mg/dl), teste hepatice funcţionale normale, colalemie normală, *bilirubinurie, urobilirubinemie;* coproporfirinele urinare sunt normale, dar cu creşterea tipului I la mai mult de 80% pe seama scăderii tipului III. *Colecistografia orală* nu opacifiază colecistul, pe când cea i.v., îl evidenţiază. În sindromul Dubin-Johnson, defectul fiind în excreţia şi nu în preluarea anionilor organici, după administrarea de BSP nivelul plasmatic la 45 minute este normal dar, datorită refluxului din hepatocite apare un al doilea vârf plasmatic la 90 minute, aspect care face ca testul BSP să fie util pentru diagnostic. Scintigrafia cu Tc^{99}-HIDA indică ficat, veziculă biliară şi arbore biliar normale.

La *laparoscopie* ficatul arată *negru-verzui* cu suprafaţă netedă, lucioasă, iar la PBH se observă *depozite brune în hepatocit,* mai ales în reticulul; endoplasmatic pigmentul la început s-a crezut că este melanină dar se pare că este legat de deficitul de excreţie a anionilor, fiind determinat de triptofan, tirozină, fenilalanină.

Tratament

Afecţiunea are o evoluţie benignă, nefiind necesar un tratament, deoarece nu există niciunul care ar putea influenţa condiţia. În atacurile icterice se poate administra fenobarbital.

- SINDROMUL ROTOR este o afecţiune ereditară cu transmitere autosomal recesivă, similară clinic cu sindromul Dubin-Johnson, fiind caracterizată prin *hiperbilirubinemie* predominant *conjugată*, teste hepatice normale (în afara Bl care este în general cuprinsă între 2-5 mg/dl). Spre deosebire de sindromul Dubin-Johnson ficatul are culoare normală, nu există nici pigment, nici depozite de bilă în hepatocit. Defectul pare a fi unul de influx sau stocare a bilirubinei. La *colecistografie orală*, colecistul se opacifiază, dar nu se obţine

nici o imagine la scintigrafia cu Tc^{99}-HIDA. Excreţia urinară a coproporfirinelor este crescută, iar cea tip I reprezintă mai puţin de 80%. La testul BSP aspectul este normal, nu există al doilea vârf al nivelului plasmatic al pigmentului.

Prognosticul este excelent şi nu necesită tratament.

- COLESTAZA INTRAHEPATICĂ RECURENTĂ BENIGNĂ este o condiţie patologică puţin înţeleasă, cu caracter *familial*, dar al cărei mod de transmitere nu a fost descifrat; se caracterizează prin cicluri formate din: 2-4 săptămâni de anorexie, stare generală influenţată şi prurit urmate de apariţia *icterului afebril* asociat cu *hepatomegalie dureroasă*. Crizele seamănă foarte bine cu obstrucţia biliară, durează de la câteva săptămâni la luni, fiind asociate cu scădere ponderală, steatoree, malabsorbţie. Între crize pacienţii sunt asimptomatici. Debutul este în *adolescenţă*, iar perioada dintre crize variază de la luni la ani.

Testele de laborator evidenţiază *hiperbilirubinemie directă,* creşterea FA, a GGT şi moderat a aminotransferazelor. *Biopsia* evidenţiază *markeri de colestază intrahepatică în criză* şi aspect normal după criză.

Nu există tratament specific pentru prevenirea sau scurtarea crizelor.

Boli dobândite

- SINDROMUL COLESTATIC

Definiţie: Sindromul colestatic este definit printr-o anomalie a *formării sau secreţiei* şi *transportului bilei* localizată oriunde între membrana bazolaterală (sinusoidală) a hepatocitelor şi papila lui Vater, cu refluarea tuturor componentelor bilei în sânge. Poate fi sau nu însoţit de icter. Se caracterizează funcţional prin scăderea fluxului biliar canalicular, morfologic prin acumularea *bilei* în hepatocit, clinic prin *prurit* (nu obligatoriu), biochimic prin *creşterea FA* (izoenzima biliară) şi a *GGT*.

Clasificare

O clasificare a colestazei utilă pentru clinician este prezentată în **Tabelul V**.

Tabel V. Clasificarea colestazei

Criteriu	Tipuri de colestază
Evoluţie	Acută Cronică
Prezenţa icterului	Icterică Non-icterică
Prezenţa injuriei hepatocitare	Asociată cu hepatocitoliză Fără hepatocitoliză

Colestaza extrahepatică cuprinde condiţii care determină obstrucţia căii biliare, de obicei în afara ficatului; se includ între aceste cauze şi colangiocarcinoamele hilare care se dezvoltă în coledoc. Mecanismul blocajului poate fi: obstrucţie intralumenală, boală obliterantă ori compresie a ductelor biliare extrahepatice. Cele mai frecvente cauze sunt prezentate în **Tabelul VI**. *Tabloul clinic* este în general de *colestază acută* care progresează lent, poate fi tranzitorie sau constantă, cu sau fără icter.

Tabel VI. Principalele cauze de colestază extrahepatică

Obstrucţii periampulare	1. Inflamaţie (oddită) 2. Calcul inclavat 3. Cancer pancreatic invaziv 4. Ampulom vaterian 5. Cicatrici 6. Diverticuli duodenali (juxta- sau para-ampulari) 7. Chist coledocian 8. Adenoame 9. Paraziţi
Obstrucţii ducte biliare	1. Litiază coledociană 2. Colangiocarcinom 3. Stricturi postoperatorii 4. Chist pancreatic, pancreatită 5. Hemobilie 6. Cancer al veziculei biliare 7. Atrezia ductelor biliare 8. Sindrom Mirrizzi

Colestaza intrahepatică se datorează *obstrucţiei* pasagere sau permanente a ductelor biliare intrahepatice. Drept *cauze* de obstrucţie trebuie considerate o varietate de procese patologice focale sau difuze hepatice sau a căilor biliare care pot realiza acest tip de obstrucţie (**Tabelul VII**).

Colestaza intrahepatică non-obstructivă se datorează în primul rând unui deficit în metabolismul acizilor biliari; *cauzele* frecvente sunt enumerate în **Tabelul VIII**. După cum se observă din **Tabelele VII** şi **VIII**, unele afecţiuni produc colestaza prin mai multe mecanisme.

Tablou clinic

Tabloul clinic al sindromului colestatic este pe de o parte consecinţa prezenţei substanţelor refluate în plasmă şi pe de altă parte, absenţei acestora în duoden.

Pruritul poate apărea precoce în evoluţia bolii, având uneori intensităţi insuportabile care pot culmina cu tendinţe de suicid. Alteori trece neobservat ani de zile până se completează tabloul clinic cu alte semne sau simptome ce atrag atenţia. Este clar că se datorează unui component al bilei, dar se pare că

nu acizilor biliari care au fost multă vreme suspectaţi fără a se putea dovedi ştiinţific. O ultimă ipoteză susţine implicarea opioizilor endogeni în declanşarea pruritului, supoziţie susţinută şi de efectul antipruriginos al antagoniştilor opioizilor (naloxone, nalmefene).

Tabel VII. Principalele cauze de colestază intrahepatică obstructivă

Tip de leziune	Boli
Leziuni focale hepatice	Limfoame Adenoame Hemangioame Tumori maligne Abces Chist Boală Caroli Litiază intrahepatică
Afecţiuni infiltrative hepatice	Amiloidoză Leucemie Tezaurismoze Steatoză
Boli diseminate hepatice	Tuberculoză Sarcoidoză Mucoviscidoză
Boli inflamatorii proliferative ale ductelor biliare	Colangită biliară primară Colangită sclerozantă Colangită bacteriană Colangită autoimună
Diverse	Reacţie grefă contra gazdă Hipoplazia ductelor biliare

Tabel. VIII. Cauzele colestazei intrahepatice non-obstructive

Colestază intrahepatică dobândită	Alcool Medicamente Hepatită autoimună Sepsis Hepatită cronică Hepatite virale (A-E, citomegalovirus, Ebstein Barr) Ciroză hepatică Sindrom Budd-Chiari Protoporfiria Sindrom paraneoplazic Insuficienţă ventriculară dreaptă Colangită sclerozantă Sindrom Zieve
Colestază intrahepatică congenitală	Tezaurismoze (Wilson, hemocromatoză, glicogenoze etc.) Colestază benignă recurentă Sdr. Allagille

- *Semnele de grataj* sunt comune mai ales în afecţiuni colestatice cronice, unde se observă o varietate de leziuni de diferite vechimi.
- *Oboseala* este declarată de peste 60% din pacienţi; nu se poate preciza dacă este cauzată de colestază sau de afecţiunea ce o determină.
- *Icterul* este posibil, dar nu obligatoriu.
- *Xantelasmele şi xantoamele* apar datorită deficitului în excreţie a colesterolului şi scăderii catabolismului acestuia. Este necesară o perioadă de cel puţin 3 luni cu o valoare plasmatică a colesterolului peste 400 mg/dl, pentru ca aceste leziuni să se producă.
- *Steatoreea* este o consecinţă directă a absenţei sărurilor biliare din intestin şi prin urmare a unei emulsionări ineficiente a grăsimilor cu scăderea absorbţiei lor. *Diareea cu steatoree* duce la apariţia unui *sindrom de malabsorbţie a vitaminelor liposolubile.* Scaunele sunt palide, voluminoase, urât mirositoare; cu cât sunt mai deschise la culoare, cu atât colestaza este mai severă. Apar simptome intestinale: meteorism, inapetenţă, greaţă.
- *Deficitul de vitamine liposolubile* are consecinţe clinice notabile:

- deficitul de *vitamină A* duce la tulburări de vedere nocturnă, modificări ale pielii (pare mai groasă);

- deficitul de *vitamină K* cu prelungirea timpului de protrombină trebuie avut în vedere în sindroamele colestatice prelungite şi nu trebuie uitată corectarea acestuia mai ales înaintea manevrelor diagnostice sau terapeutice invazive; se poate observa o tendinţă crescută la sângerare (echimoze, hematoame);

- deficitul de *vitamină E* este simptomatic mai ales la copii prin slăbiciune musculară, ataxie cerebeloasă, neuropatie;

- deficitul de *vitamină D* conduce la osteodistrofie hepatică (osteomalacie, osteoporoză), manifestată prin dureri osoase, fracturi, colabarea vertebrelor, pierdere în înălţime, osteoartropatie dureroasă localizată la glezne şi pumni.

- Modificări în *metabolismul cuprului*: cuprul este eliminat prin bilă în proporţie de 80% şi ca urmare în colestază creşte cupremia cu depunere în ţesuturi la un nivel comparabil cu cel din boala Wilson.
- *Semne cardiovasculare*: bradicardia şi hipotensiunea.
- *Insuficienţa hepatică* este stadiul final al unei colestaze cronice; un minim de 3-5 ani de evoluţie este necesar pentru ca aceasta să se instaleze. Este anunţată de accentuarea bruscă şi rapid progresivă a icterului, apariţia sindromului edematos şi a encefalopatiei hepatice.

Examen paraclinic

Examenele biochimice reflectă prezenţa în plasmă a tuturor componenţilor bilei, dă indicaţii asupra injuriei hepatice şi eventual asupra etiologiei sindromului colestatic.

- *Plasma*

- *Sărurile biliare (colalemia)* sunt mult şi precoce crescute putând fi considerate marker de diagnostic precoce şi de prognostic.

- *Bilirubina conjugată* creşte lent în primele 3 săptămâni ale unei colestaze, apoi fluctuează, păstrând totuşi tendinţa ascendentă. Dacă obstrucţia este rezolvată, Bl scade lent. Poate fi normală.

- *Enzimele de colestază*. Creşterea FA este de importanţă deosebită pentru diagnostic. Deoarece FA este o enzimă ubicvitară, aceasta totuşi nu este specifică pentru colestază; pentru diagnostic, creşterea acesteia trebuie confirmată ca fiind de natură biliară prin creşterea leucin-aminopeptidazei (LAP) sau/şi a GGT.

- *Lipidele serice*: lipidele totale sunt modest crescute, colesterolul, fosfolipidele sunt crescute. Detecţia lipoproteinei X este un marker fidel pentru colestază.

- *Indicele Quick* este scăzut fie doar din cauza malabsorbţiei de vitamină K (corectabil după administrarea i.v. a vitaminei K - test Koller), fie şi din cauza insuficienţei hepatocelulare.

- *Colinesteraza serică* scade în colestaza cronică indicând disfuncţia hepatocitară progresivă.

- *Cupremia* este crescută dar într-o formă netoxică.

- *TGP (ALT)* şi *TGO (AST)* au obişnuit valori mai mici de 100 UI/l.

• *Urina*: se detectează Bl conjugată şi în măsura în care bila atinge duodenul, urobilinogen.

• *Hematologic*: apariţia *eritrocitelor "în ţintă"; anemia* indică boală malignă, iar *leucocitoza cu neutrofilie* o colangită acută;

Hemoculturile trebuie prelevate la pacienţii cu obstrucţie biliară, deoarece septicemiile cu bacterii Gram negative sunt frecvente.

Examenele biochimice susţin diagnosticul de colestază, fără a putea da indicii însă dacă este intra- sau extra-hepatică.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul poate fi stabilit cu acurateţe prin folosirea întregului arsenal clinic şi paraclinic (biochimie, imagistică, histologie). Problema cea mai presantă şi de cea mai mare responsabilitate este diferenţierea între un icter obstructiv extrahepatic chirurgical şi unul fără soluţie chirurgicală.

Anamneza oferă unele indicii de diagnostic: 1) consum de alcool, medicamente, hormoni, produse toxice (colestază intrahepatică); 2) colică biliară (litiază coledociană) sau durere persistentă (tumori); 3) febră, frison (colangită datorată litiazei, stricturilor); 4) rectocolita ulcero-hemoragică sugerează posibilitatea colangitei sclerozante; 5) metastazele hepatice ridică problema unei neoplazii.

Examenul fizic poate evidenţia semne datorate colestazei (icter, semne de grataj, xantoame), dar şi altele, sugestive pentru leziunea cauzatoare (tumoră epigastrică), sau semne de impregnaţie neoplazică.

Pentru diagnosticul precis al icterului şi colestazei trebuie urmărit cu precizie un algoritm simplu (**Fig. 1**).

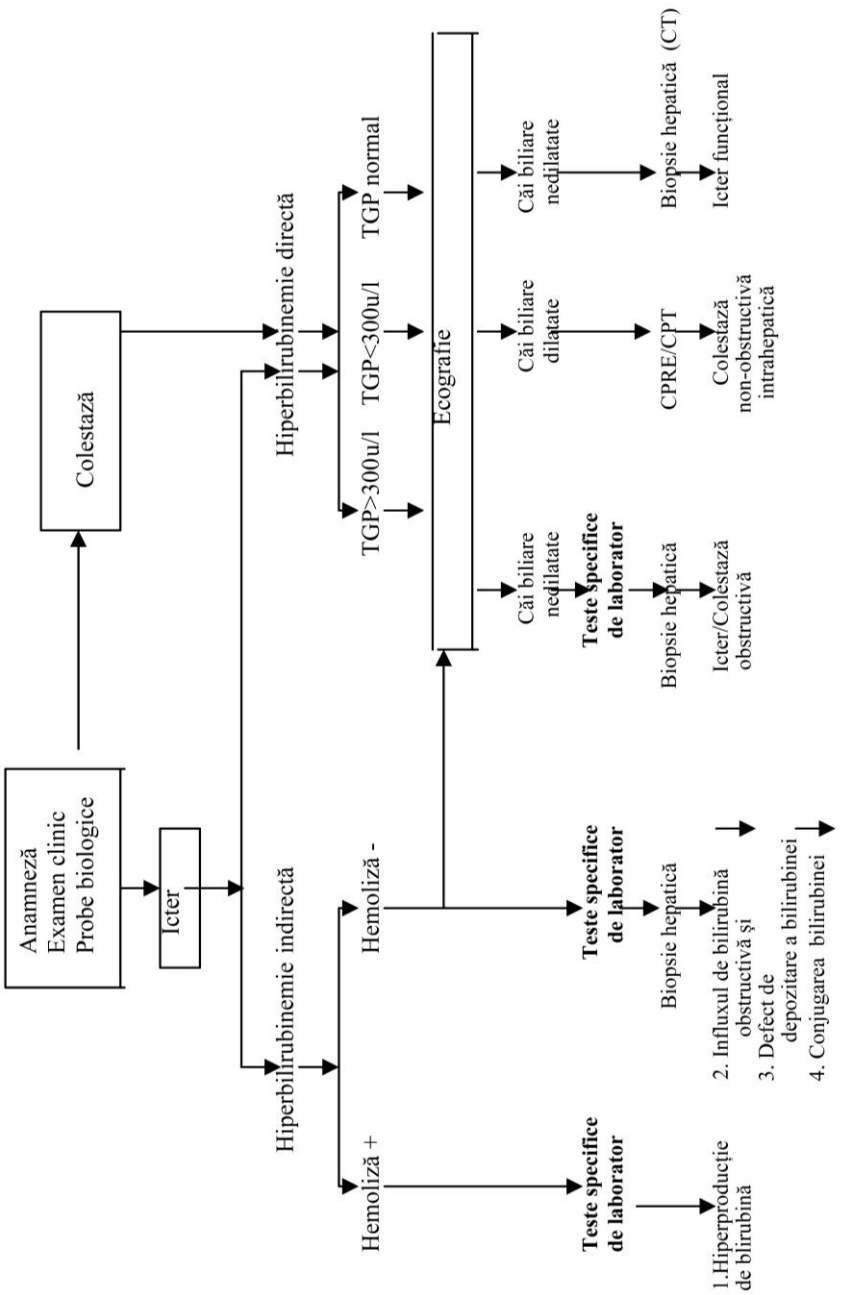


Fig. 1. Algoritm de diagnostic al sindromului icteric (*modificat după Kuntz*)

După stabilirea diagnosticului pe baze clinice şi biochimice, orice colestază trebuie investigată *ecografic*. Această metodă oferă date suficiente pentru stabilirea colestazei prin obstrucţie extrahepatică, dând indicaţii chiar asupra nivelului obstrucţiei. Un coledoc de peste 7 mm cu sau fără dilatarea căilor biliare intrahepatice, şi destinderea veziculei biliare sunt diagnostice pentru obstrucţie biliară extrahepatică (**Tabelul IX**).

Tabel IX. Elemente ecografice orientative pentru nivelul obstrucţiei

Localizarea/ element ecografic	**Coledoc**	**Veziculă biliară**	**Căi biliare intrahepatice**
Colestază extrahepatică proximală	Normal	Normal	Dilatate
Colestază extrahepatică distală	Dilatat	Destinsă	Dilatate
Colestază intrahepatică	Normal	Normală	Nedilatate

Computer tomografia întăreşte datele furnizate de ecografie şi se recomandă doar când aceasta este ambiguă.

Când ecografia sugerează obstrucţia extrahepatică se continuă investigaţiile cu o metodă de vizualizare a căilor biliare: CPRE, MRCP (colangiopancreatografie RM) sau colangiografia percutană. Când se doreşte o abordare terapeutică, deoarece se suspicionează un calcul sau o stenoză care pot fi tratate endoscopic, se recomandă utilizarea CPRE.

Dacă pacientul este vârstnic cu comorbidităţi importante, iar scopul pare să fie numai diagnosticul se recomandă *colangiografia asistată de rezonanţa magnetică.* Dacă, tehnic, CPRE este imposibilă şi este necesară decompresia arborelui biliar se efectuează tehnica percutană.

Dacă la ecografie se observă căi biliare nedilatate sugerând o afecţiune hepatocelulară, se recomandă efectuarea *puncţiei biopsie hepatice*; histologia oferă de cele mai multe ori, dar nu totdeauna, diagnosticul.

Tratament

Tratamentul variază în funcţie de tipul de colestază şi etiologie. În colestaza extrahepatică trebuie considerate variantele:

- calcul coledocian: sfincterotomie endoscopică cu extragere de calculi; insucces – chirurgie;
- stenoză benignă: dilatare sau protezare endoscopică; insucces-chirurgie;
- tumoră malignă: se investighează atent pacientul pentru a putea evalua rezecabilitatea; dacă se consideră rezecabilă – chirurgie, iar dacă nu, protezare endoscopică.

Înainte de efectuarea oricărei tehnici invazive trebuie pe cât posibil normalizate IQ, Ht, echilibrul hidro-electrolitic (prin administrare de soluţii electrolitice, manitol), detoxificare intestinală prin administrare de lactuloză (pentru prevenirea endotoxinemiei).

Tratament simptomatic medical

Măsuri generale: dietă săracă în grăsimi şi completare cu trigliceride cu lanţ mediu; suplimentare cu vitaminoterapie (A; D; E; K), calciu (1 g/zi) şi zinc.

Pruritul se tratează prin *drenaj biliar* intern sau extern; dispare în 24 h.

Colestiramina leagă acizii biliari în intestin împiedicând reabsorbţia şi determină eliminarea lor prin fecale. Are mare valoare mai ales în caz de obstrucţie parţială, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă, atrezie biliară. După 4-5 zile de administrare pruritul dispare, colalemia diminuă, iar în tratamentele prelungite xantoamele se micşorează sau chiar dispar.

Se administrează la început 1 g x 4/zi crescând doza până la cea utilă de 4 g x 4/zi. Administrarea se recomandă înainte şi după masă pentru a coincide cu contracţia veziculei biliare. Are ca efect secundar greaţa, care limitează complianţa pacientului; de asemenea agravează steatoreea, diminuează absorbţia vitaminelor liposolubile, a calciului, pe care îl leagă şi a unor medicamente (în particular, digoxin).

Acidul ursodeoxicolic (13-15 mg/kgcorp/zi) scade pruritul prin efectul coleretic şi prin scăderea colalemiei.

Antihistaminicele (H_1) acţionează mai mult prin efectul sedativ.

Inductorii enzimatici: fenobarbital 100 mg/seara sau rifampicina 5-10 mg/kgcorp/zi.

Rifampicina are efecte favorabile asupra pruritului după circa 7 zile de administrare, dar prezintă dezavantajele hepatotoxicităţii, inducerii unei rezistenţe la antibiotice cu risc de infecţii cu bacterii rezistente, este litogenă şi intră în competiţie cu alte medicamente. Pacienţii trataţi trebuie foarte bine selecţionaţi şi urmăriţi.

Antagoniştii opioizilor. *Naloxonul* i.v. are efecte antipruriginoase remarcabile, dar nu poate fi folosit pe termen lung. Unii antagonişti cu administrare orală, nalmefene şi naltrexone s-au dovedit în condiţii experimentale utili.

Propofolul, prin acţiunea anestezică, şi *ondansetronul* s-au încercat în tratamentul pruritului, fără efecte consistente pe termen lung.

Corticoizii reduc pruritul, dar cu preţul osteoporozei, problemă deosebită mai ales pentru femeile în postmenopauză.

Plasmafereza este eficace doar pe termen scurt şi are şi dezavantajul unui preţ de cost mare.

Fototerapia (10.000 lux/zi) s-a dovedit eficace în unele studii pilot.

Transplantul hepatic se adresează bolii cauzatoare şi vindecă odată cu aceasta şi pruritul.

Tulburările nutriţionale

Absenţa sărurilor biliare din intestin determină tulburări de absorbţie care pot fi corectate cu:

- vitamina K p.o. 10 mg/zi
- vitamina A p.o. 250000 ui/zi
- vitamina D p.o. 400-4000 ui/zi
- vitamina K i.v. 10 mg/lună
- vitamina A i.m. 100000 ui/1-3luni
- vitamina D i.m. 100000 ui/lună
- vitamina E p.o. 200 mg/zi sau i.m. 10 mg/zi.

Tulburările osoase

Tatamentul se face sub controlul osteodensitometriei (malacie, osteoporoză) şi a nivelului plasmatic a 25-hidroxivitaminei D. Se administrează când s-a dovedit că este deficientă, p.o. 50.000 UI x 3/săptămână sau i.m. 100.000 UI/lună. Se recomandă 1,5 g Calciu elementar /zi.

Se recomandă expunerea moderată la soare şi exerciţiu fizic. După menopauză tratamentul cu estrogeni este necesar.

Se evită corticoterapia la cei cu osteomalacie hepatică. După transplant, problemele osoase se amplifică şi trebuie mai atent supravegheate.

Lecturi recomandate

1. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 [Epub ahead of print].

Bibliografie selectivă

Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289.

Ali MM, Hasan F, Ahmad S, Al-NAkib W. Comparative evaluation of INNO-LiPA HBV assay, direct DNA sequencing and subtractive PCR-RFLP for genotyping of clinical HBV isolates. *Virology Journal* 2010; 7: 107-113.

Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangio-carcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013; 58: 329-334.

Amin MA, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 625-633.

Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62: 968-974.

Angeli P, Volpin R et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999.

Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L et al.Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels inidiopathic chronic pancreatitis: Relevance for diagnosisof autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-709.

Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 2008, 28: 81-95.

Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996, 23: 164-176.

Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007, 46: 935-946.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207.17

Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101.

Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: A review of pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2015; 21(5): 1404-1413.

Bauer RL, Palmer ML, Bauer AM et al. Adenocarcinoma of the small intestine: 21-year review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 1994; 1(3): 183-188.

Beresentes K, Fennerty MB, Sampliner RE. Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two years of followup. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1117-1120.

Bleday R et al. Hemorrhoids: Clinical manifestations and diagnosis. http://www.uptodate.com/home. May 23, 2016.

Bleday R et al. Treatment of hemorrhoids. http://www.uptodate.com/home. Accessed May 22, 2016.

Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*. 1977; 197(4298): 17-25.

Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2002; 6(3): 635-647.

Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3374-3387.

Bond JH. Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment, and Surveillance for Patients With Colorectal Polyps. *The American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(11).

Bruce E, Sands MD. *Mount Sinai Expert Guides Gastroenterology. Diseases of the Anus and Rectum*. 2015; 477-487.

Bruno S, Crosignani A, Facciotto C et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh Class A Hepatitis C virus –induced cirrhosis. A 12-Year Prospective follow-up Study. *Hepatology*, 2010; 51: 2069-2076

Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK et al. Efficacy and Safety of peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*, 2010, 51: 388-397

Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA et al. Comparableefficacy of low- versus high-dose induction corticosteroidtreatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 261-267.

Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459–67

Cardenas A, Gines P. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 371-385.

Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, openlabeltrial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-1177.

Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-3853.

Cavallin M, Kamath PS, Merli M et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; 62: 567-574.

Ceci F, Picchio M, Palimento D et al. Long-term outcome of stapled hemorrhoidopexy for Grade III and Grade IV hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(7): 1107-1112.

Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis ofautoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016.

Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J. Gastroenterol.* 2007; 42(Suppl.18): 39-41.

Chen HL, Woo XB, Cui J et al. Ligasure versus stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014; 24(4): 285-289.

Chirilă I, Petrariu FD, Ciortescu Irina, Mihai Cătălina, Drug VL. Diet and irritable bowel syndrome. *J. Gastrointestin Liver Dis*. 2012; 21(4): 357-362.

Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, et al. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*. 1993; 4(2): 163-169.

Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(2): 121-135.

Cijevschi-Prelipcean Cristina, Mihai Cătălina. *Noțiuni de gastroenterologie și hepatologie pentru studenți*. Ed. "Gr. T. Popa", Iasi, 2013.

Clark JC, Collan Y, Eide TJ et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1985, 36: 171-179.

Cohen LB, Waye JD. Colonoscopic polypectomy of polypswith adenocarcinoma: When is it curative? In: Barkin JS,Rogers AI eds. *Difficult decisions in digestive diseases*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989: 528-535.

Cohen LB, Waye JD. Treatment of colonic polyps: Practical considerations. *Clin Gastroenterol* 1986: 15: 359-376.

Cojocariu Camelia, Stanciu C, Sfarti C et al. Influențarea consecințelor hipertensiunii portale. Tratamentul endoscopic, șuntul porto-sistemic transjugular precoce. In: Stanciu C, Anca Trifan, Cristina Cijevschi Prelipcean, Balan G. *Noi concepte în gastroeneterologie și hepatologie.* Ed. "Gr. T. Popa", Iași, 2016: 291-298.

Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996; 111(6): 1683-1699.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12; 364(19):1817-25.

Conwell DL et al. *American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines*. *Pancreas*. 2014 Nov; 43(8): 1143-62. doi: 10.1097/MPA.0000000000000 237. PubMed PMID: 25333398; PubMed Central PMCID: PMC5434978.

Conwell DL, Wu BU. *Chronic pancreatitis: making the diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct; 10(10): 1088-95. doi: 10.1016/j.cgh. 2012. 05.015. Epub 2012 May 27. PubMed PMID: 22642958.

Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 613-623.

Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978, 27: 1-12.

Croitoru Liliana, Trifan Anca, Stanciu C. Screeningul cancerului colorectal la populația cu risc mediu din județul Suceava. *Jurnalul de Chirurgie* 2010; 6(4): 467-471.

Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2015 Feb. 19 (1): 57-79.

D Haens G, Panaccione R, Higgins PD et al. The London position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.

Dabaja BS, Suki D, Pro B et al. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer*. 2004; 101(3): 518-526.

Davila RE, Rajan E, Adler DG et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 651-658.

de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014; 60: 1453-1454.

de Felice KM, Kane SV. Crohn's Disease. In: *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit*. Talley NJ, DeVault KR, Wallace MB Eds. John Wiley & Sons 2016: 273-278.

de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.

Donnelly PE, Winch DE. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9; 376(6): 597. PubMed PMID: 28181787.

Drăghici A. Hemoragia digestivă superioară. În: Grigorescu M. *Tratat de gastroenterologie* (vol.1), Ed. Medicală Națională, București, 2001: 144-157.

Drossman DA, Dumitraşcu DL. Rome III: new standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2006; 15(3): 237-241.

Drossman DA, Hasler W. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1257-1261.

Drossman DA. *Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV*. The AGA Institute 2016.

Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45(2): II1-5.

Drug V, Stanciu C. *Sindromul de intestin iritabil*. Editura ”Gr.T.Popa”, Iaşi, 2003.

Drug V. *Patologia digestivă funcţională*, Editura ”Gr.T Popa”, Iaşi, 2004.

Drug V. *Rare functional gastro-intestinal disorders in gastroenterology across europe*. Editura Medicală Universitară ”Iuliu Haţieganu”, 2008: 77-83.

Dumitraşcu DL, Chira A, Bataga S et al. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A position of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J. Gastroinetestinal Liver Dis* 2014; 23(4): 431-453.

Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1638-1645.

Ectors N, Maillet B, Aerts R et al. Nonalcoholicduct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-268.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York: Springer, 2010.

El Nakeeb AM, Fikry AA, Omar WH et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42): 6525-6530.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 Oct; 63(4): 971-1004.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): 227-242.

Feldman M et al. Diseases of the anorectum. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*: *Pathophysiology, Diagnosis*, Management. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2016. http://www.clinicalkey.com. Accessed May 22, 2016.

Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue: Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas. *Gastroenterology* 1973; 64: 51-66.

Fenoglio CM, Pascal RR. Colorectal adenomas and cancer: Pathologic relationships. *Cancer* 1982; 50: 2601-2608.

Ferrands PA, Vellacott KD, Amar SS et al. Flexible fiber optic sigmoidoscopy and double-contrast barium enema examinationin the identification of adenomas and carcinoma ofthe colon. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 725-727.

Fitzgerald RC, Di Pietro M, Ragunath K et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett’s oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.

Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013; 144(6): 1282-1291.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.008. Review. PubMed PMID: 23622138.

Foster BR, Jensen KK, Bakis G et al. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiographics*. 2016; 36(3): 675-687. doi: 10.1148/rg.20161 50097. Review. PubMed PMID: 27163588.

Frulloni L et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010; 42 Suppl 6: S381-406. doi: 10.1016/S1590-8658(10) 60682-2. PubMed PMID: 21078490.

Frulloni L, Lunardi C, Simone R et al. Identification of anovel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135-2142.

Fujioka S, Misawa T, Okamoto T et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability

in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14(6): 539-544.

Geary RB. IBD and Environment: Are There Differences between East and West. *Dig Dis*. 2016; 34(1-2): 84-9.

Ghany GM, Kim Hae-Young et al. Predicting clinical outcomes using baseline and follow-up laboratory data from the hepatitis C long term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2011; 54(5): 1527-1537.

Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatmentfor autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1650-1652.

Gheorghe C, Dimitriu A, Iacob R et al. Caracteristicile epidemiologice si fenotipice ale pacienților cu boli inflamatorii intestinale în România – rezultatul unei baze de date naționale. *J Gastrointestin Liv Disease* 2014; 25(1): 37-45.

Gheorghe L, Gheorghe C. *Vademecum în gastroenterologie.* Ed Nemira, București, 2002.

Gheorghe L. Sindromul hepatorenal. In: *Boli cronice hepatice – ghiduri şi protocoale de practică medicală*, sub redacţia C. Stanciu. Editura Junimea, Iaşi 2008: 264-270.

Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(2): 135-149.

Gleeson D, Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629.

Goldiș A, Gheorghe C. Hemoragia digestivă superioară non- variceală în ciroza hepatică. Ghid de diagnostic și tratament. In: *Boli cronice hepatice – ghiduri şi protocoale de practică medicală*, sub redacţia C. Stanciu. Editura Junimea, Iaşi 2008: 224-245.

Gomollón F, Dignass V, Herbert A at al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(1): 3-25.

Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1.

Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*, 2011: 31: 331-339. www.medscape.com

Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1): 74-78.

Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*. 2016; 59(2): 128-140. doi:10.1503/cjs.015015.

Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edn. New York, NY: Springer, 2006.

Grigorescu M. *Tratat de Gastroenterologie* vol 1-2. Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 2007.

Grigorescu M. *Tratat de Hepatologie*. Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 2004.

Grucela A, Salinas H, Khaitov S et al. Prospective analysis of clinician accuracy in the diagnosis of benign anal pathology: comparison across specialties and years of experience. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(1): 47-52.

Guevara M, Ginès P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416-422.

Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(4): 315-330.

Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 732-738.

Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105: 3-7.

Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(7): 769-784.

Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR et al. Long-termoutcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre,international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776.

Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA et al. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature. *Pancreas* 2014; 43: 417-421.

He P, Chen H. [Meta-analysis of randomized controlled trials comparing procedure for prolapse and hemorrhoids with Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in the treatment of prolapsed hemorrhoids]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2015; 18(12): 1224-1230.

Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell, 2005: 174-185.

Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Long-term prognosisof autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-1724.

Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53: 171-176.

Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599.

Hoff G, Foerster A, Vatn MH et al. Epidemiology of polypsin the rectum and colon: Recovery and evaluation of unresectedpolyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 853-862.

Hollingshead JR, Phillips RK. Haemorrhoids: modern diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2016; 92(1083): 4-8.

Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4): 1056-1075.

Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: Evaluation of a clinical decision tool. *Brit Med J* 2007; 334: 723-731.

Hosking SW, Smart HL, Johnson AG, Triger DR. Anorectal varices, haemorrhoids, and portal hypertension. *Lancet*. 1989; 1(8634): 349-352.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastro-enterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.

Huster D. Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531-539.

Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1150-1158.

Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT et al. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1287-1293.

Irving PM. *Clinical Dilemmas in Inflammatory Bowel Diseases*. Ed. Willey Blackwell 2011.

Ito T et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Feb; 51(2): 85-92. doi: 10.1007/ s00535-015-1149-x. Epub 2016 Jan 4. PubMed PMID: 26725837.

Itzkowitz SH, Kim YS. Colonic polyps and polyposis syndromes. In: Feldman S, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisengers and Fordtrans. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Pathophysiology/ Diagnosis/ Management. Philadelphia: WB Saunders Co: 1998: 1865-1905.

Jacobs D. Hemorrhoids. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371: 941-947.

Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.

Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.

Johannsen LGK, Momsen O, Jacobsen NO. Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark: an autopsy study. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 792-799.

Johanson JF, Rimm A. Optimal nonsurgical treatment of hemorrhoids: a comparative analysis of infrared coagulation, rubber band ligation, and injection sclerotherapy. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87(11): 1600-1606.

Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ et al. A prospective study of the prevalence of the colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 961-970.

Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD et al. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 619-627.

Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003; 38(10); 982-984.

Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471-477.

Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-1507.

Kane SV. Ulcerative colitis. In: *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit*. Talley NJ, DeVault KR, Wallace MB Eds. John Wiley & Sons 2016: 323-327.

Kaplowitz N. *Liver and Biliary Diseases.* Williams and Wilkins, 1996.

Katz PO (ed). Diagnosis and Treatment of Achalasia. *Gastroenterology & Hepatology* 2015; 11(2): 123-125.

Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 143-152.

Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35: 830-841.

Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 89-97.

Krill JT, Naik RD, Vaezi MF. Clinical management of achalasia: current state of the art. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 71-82.

Kubo A, Block G, Quesenberry CP Jr et al. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 144-157.

Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology.* Springer, 2002.

Lam E, Lombard M. *Mosby Crash Course*. Mosby, 1999.

Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1019-1024.

Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582-592.

Lieberman DA, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 937-946.

Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110: 646-659.

Li-Ping Ye, Xin-Li Mao. Is achievement of sustained virologic response an independent predictor or a cofactor for the development of esophageal varices? *Hepatology* 2011; 53(3): 263-271.

Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J ClinOncol*. 2011; 29(31): 4105-4112.

Löhr JM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(2): 153-199. doi:10.1177/2050640616684695. Epub 2017 Jan 16. Review. PubMed PMID: 28344786; PubMed Central PMCID: PMC5349368.

Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.

Long RG, Scott BB. *Gastroenterologz and Liver Disease*. Elsevier Mosby, 2005.

Louden K. New risk factors proposed for pancreatic cancer. *Medscape Medical News*. September 26, 2013.

Luchteman M, Hoedema RE. Hemorrhoids. In: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 3rd ed. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB eds. New York: Springer, 2016: 183-204.

Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016; 65(8): 1242-1251.

Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63(8): 1210-1228.

Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ et al. Support for patients with celiac disease: a literature review. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(2): 146-159.

Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(2): 106-120.

Ludvigsson JF. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210-1228.

Luk GD. Colonic polyps: benign and premalignant neoplasms of the colon. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE eds. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1995: 1911-1943.

Machado NO, al Qadhi H, al Wahibi K. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas. *North American Journal of Medical Sciences*. 2015; 7(5): 160-175. doi:10.4103/1947-2714.157477.

Macrae FA, Young GP. Neoplasic and non-neoplastic polyps of the colon and rectum. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999: 1965-1994.

Magro F, Ginochetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11 (6): 649–670.

Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Short Guide to Hepatitis C*, 2012, Flying Publisher.

Maxim Roxana, Pleşa Alina, Ciortescu Irina, Stoica Oana, Anca Trifan. Celiac disease: 10-year experience in a Romania tertiary center. *The Medical-Surgical Journal* 2014; 118(4): 986-991.

Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 493-501.

Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999; 30(10): 1213-1220.

Ministerul Sănătății, *Ghiduri clinice. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)* [Internet, accesat August 2017-www.ms.ro/ghiduri-clinice].

Molinder H, Agreus L, Kjellstrom L et al. How individuals with the irritable bowel syndrome describe their symptoms before formal diagnosis. *Ups Med Sci* 2015; 120(4): 276-279.

Moon SH, Kim MH, Park DH et al. Is a 2-week steroidtrial after initial negative investigation for malignancyuseful in differentiating autoimmune pancreatitis frompancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-1712.

Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 99-115.

Morson BC, Konishi F. Contribution of the pathologist to theradiology and management of colorectal polyps. *Gastrointest Radiol* 1982; 7: 275-281.

Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. In: *International Histological Classification of Tumours*, No. 15. Geneva: World Health Organization, 1976.

Mount Sinai Expert Guides. Gastroenterology. Edited by Bruce E. Sands, 2015 Wiley Blackwell.

Mount Sinai Expert Guides. Hepatology. Edited by J Ahmad, S Friedman, H Dancygier, 2014 Wiley Blackwell.

Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-122.

Mubarak A, Ishtiaq A, Amjad S, Mirza WA. Diagnostic accuracyof magnetic resonance cholangio-pancreatography in evaluation of obstructive jaundice. *JPMA* 2012; 62: 1053-1058.

Münch A, Aust D, Bohr J et al. Microscopic colitis: current status, present and future challenges. *J Crohn's Colitis* 2012; 6: 932-945.

Muthusamy VR. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest endosc* 2012; 76(6): 1087-1094.

Muthusamy VR. American Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines.The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1305-1310.

Nakanoko T, Koga T, Taketani K et al. Characteristics and Treatment Strategies for Small Bowel Adenocarcinoma in Advanced-stage Cases. *Anticancer Res.* 2015; 35 (7): 4135-4138.

Narahara Y, Kanazawa H et al. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol*. 2011.

Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014; 9: e107466.

National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma*. 2017.

National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors*, Version 2.2016. NCCN.

Neugut AI, Arber N. Epidemiology, molecular epidemiology, and molecular biology of small bowel and appendiceal adenocarcinomas. In: *Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology*, Abbruzzese J, ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(2): 342-349.

Nicholas J, Falk G, Prasad G, Gerson L. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.

North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg* 2000; 66: 46-51.

O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-379.

Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances inautoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 409-418.

O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *Word J Gastroenterol* 2006; 12: 2677-2678.

Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al. Asian diagnosticcriteria for autoimmune pancreatitis: Consensusof the Japan-Korea symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408.

Overman MJ. Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3: 90-96.

Pan L-L, Li J, Shamoon M, Bhatia M, Sun J. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: 762. doi:10.3389/fimmu.2017.00762.

Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST et al. Controversiesin clinical pancreatology: Autoimmune pancreatitis: Does it exist ? *Pancrea*s 2003; 2: 1-13.

Piemental M, Park S, Mirocha J et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximina) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(8): 557-563.

Poordad F, McCone J jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotzpe 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206

Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Apr; 16(2): 155-159. PubMed PMID: 28381378.

Practical Gastroenterology and Hepatology. Board Review Toolkit 2nd edition, Edited by Nicholas Talley, Kenneth DeVaut, Michael Wallace, Bashar Aqel, Keith Lindor. Wiley Blackwell 2016.

Raina A, Yadav D, Krasinskas AM et al. Evaluation andmanagement of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295-2306.

Rex DK, Lehman GA, Hawes RH et al. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991, 100: 58-65.

Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM et al. Distal colonic hyperplasticpolyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317-319.

Ripetti V, La Vaccara V, Greco S, Arullani A. A Randomized Trial Comparing Stapled Rectal Mucosectomy Versus Open and Semiclosed Hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 2015 Nov. 58 (11): 1083-1090.

Rivadeneira DE et al. *Surgical treatment of hemorrhoidal disease*. http://www.uptodate.com/home. Accessed May 23, 2013.

Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42(1): 27-43.

Rombouts SJ, Vogel JA, van Santvoort HC et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015 Feb; 102(3): 182-193.

Russell MM, Ko CY. Management of Hemorrhoids: Mainstay of Treatment Remains Diet Modification and Office-Based Procedures. National Guideline Clearing house. http://guideline.gov/expert/expert commentary. October 11, 2014.

Ryu JK, Chung JB, Park SW et al. Review of 67 patientswith autoimmune pancreatitis in Korea: a multicenternationwide study. *Pancreas* 2008; 37: 377-385.

Sah RP, Chari ST, Pannala R et al. Differences in clinicalprofile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmunepancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140-148.

Salerno F, Gerbes A, Gines P et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007, 56: 1310-1318.

Salerno F, Merli M, Riggio O et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635.

Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH et al. Presentationand management of post-treatment relapse inautoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1089-1096.

Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 6-17.

Sarin N, Monga N, Adams PC. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 481-489.

Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698.

Sâmpălean D. Hemoragia digestivă inferioară. In: Grigorescu M. *Tratat de gastroenterologie* (vol. 1). Ed. Medicală Naţională, Bucureşti, 2001: 158-167.

Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23(2): 151-163.

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis – A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988, 8: 1151-1157.

Schrock TR. Colonoscopy versus barium enema in the diagnosisof colorectal cancer and polyps. *Gastrointest EndoscClin North Am* 1993; 3: 585-610.

Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015; 7(6): 4542-4554.

Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. Internationalconsensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis:guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.

Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution, and cancer potention of colonic polyps: an analysis of 7000 polyps endoscopically removed. *Ann Surg* 1979, 190: 671-683.

Simillis C, Thoukididou SN, Slesser AA et al. Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids. *Br J Surg*. 2015; 102(13): 1603-1618.

Sitaraman S, Friedman LS. *Essentials of Gastroenterology*. Wiley-Blackwell, 2012.

Sîngeap Ana Maria, Trifan Anca, Stanciu C. Utilizarea videocapsulei de intestin subțire – indicații, contraindicații, complicații. În: Stanciu C. *Actualități în gastroenterologie și hepatologie*, Iași, Ed. Junimea 2010: 103-114.

Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Mark Feldman, MD, Lawrence S. Friedman, MD and Lawrence J. Brandt, MD, 2016.

Sorrell MF, Belongia EA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150(2): 104-110.

Srinivasan G, Venkatakrishnan L, Sambandam S et al. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016; 5(4): 752-758. doi:10.4103/2249-4863.201144.

Srivastava S, Shalimar S, Prakash S et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 276-285.

Stanciu C, Cijevschi Prelipcean Cristina. *Bolile inflamatorii intestinale*. Editura Junimea Iași, 2011.

Stanciu C, Cijevschi Prelipcean Cristina. Hemoragia digestivă superioară prin efracție variceală în ciroza hepatică. Ghid de diagnostic și tratament. In: Stanciu C. *Boli cronice hepatice. Ghiduri și protocoale de practică medicală.* Ed. Junimea, Iași, 2008: 189-223.

Stanciu C, Trifan Anca, Ionescu DL. *Curs de semiologie medicală. Aparatul digestiv*. Ed. Junimea, Iași, 2002.

Stanciu C, Trifan Anca, Sporea I. *Bolile inflamatorii intestinale.* Editura "Gr. T. Popa", Iași, 2014.

Stanciu C, Trifan Anca. *Note de curs*. Ed. PIM, Iași, 2014.

Stanciu C. *Semiologie medicală de bază*. Ed. Junimea, Iași, 1989 (vol. 1), 1990 (vol. 2).

Stanciu C. Tumorile colonului. In: *Gastroenterologie practică*, vol. 1. Editura Junimea, Iași, 1976: 163-168.

Steinlau AF, Present DH. Ulcerative colitis. In *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. Sands BE Ed. John Wiley & Sons 2015: 379-389.

Sterling KT. Long-term effects of sustained virologic response on the development of esophageal varices in compensated cirrhosis: "Is the bang worth the buck?" *Hepatology*, 2011.

Stigliano S, Sternby H, de Madaria E et al. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis*. 2017; 49(6): 585-594. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.168. Epub 2017 Feb 7. Review. PubMed PMID: 28262458.

Strate Lisa, Gralnek I. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 1 March 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.41

Stravitz RT, Lefkowitch JH, Fontana RJ et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-526.

Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144-3152.

Sun Z et al. Review of hemorrhoid disease: Presentation and management. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2016; 29: 22.

Tack J, Talley NJ, Cmilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterolgy* 2006; 130: 1466-1479.

Tanaka Y, Ihara E, Nakamura K et al. Clinical characteristics associated with esophageal motility function. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(6): 1133-1140.

Teckman JH, Jain A. Advances in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 367.

Tedesco FJ, Hendrix JC, Pickens CA et al. Diminutive polyps: Histopathology, spatial distribution, and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 1982; 28: 1-5.

Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC et al. Rituximabtherapy for refractory biliary strictures in immunoglobulinG4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 364-366.

Torres J, Colombel JF. Crohn's Disease. In *Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology*. Sands BE Ed. John Wiley & Sons 2015: 366-378.

Tortora R, Zingone F, Rispo A et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(10): 1179-1183.

Toy M, Veldhuijzen IK, de Man RA et al. Potential impact of long-term nucleoside therapy on the mortality and morbidity of active chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 743-751.

Trifan Anca, Sîngeap Ana-Maria, Cojocariu Camelia, Sfarti C, Stanciu C. Small Bowel tumors in patients undergoing capsule endoscopy: a single-center experience. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; 19(1): 21-25.

Trifan Anca, Sîngeap Ana-Maria, Cojocariu Camelia, Sfarti C, Tarcoveanu E, Georgescu S. Single-balloon enteroscopy following videocapsule endoscopy for diagnosis of small bowel tumors: preliminary experiences. *Chirurgia* 2010; 105(2): 211-217.

Trifan Anca, Sîngeap Ana-Maria, Stanciu C. Small bowel stromal tumors: approach by capsule endoscopy. In *New techniques in gastrointestinal endoscopy*, Edited by Oliviu Pascu and Andrada Seicean, Publisher: In Tech, Published: October 03, 2011.

Trifan Anca. *Manual de endoscopie digestivă superioară*. Ed. Junimea, Iaşi, 2002.

Trifan Anca. *Manual de endoscopie, vol. 2. Colonoscopia*. Ed. Junimea, Iaşi, 2003.

Tromm A. *Microscopic colitis*. Uni-Med Verlog AG, Bremen–London–Boston, 2012.

Vegha Z,. Burisch J, Pedersena N et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 1506–1515.

Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1304-1315.

Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y et al. Longtermprognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: Strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005; 30: 31-39.

Wald A, Bharucha AE, Cosman BC et al. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(8): 1141-57

Warner AS, Glick ME, Fogt F. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994, 89: 117-125.

Waye JD, Lewis BS, Frankel A et al. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988, 83: 120-125.

Weinbaum CM, Williams I, Mast EE et al. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-8): 1-20

Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J. Clinical *Gastroenterology and Hepatology*. 2012, Elsevier Mosby.

Weusten B, Bisschops W, Coron E et al. *Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy - Position Statement* 2016.

Wiest R and Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Sem Liv Dis* 2000; 19: 411-426.

Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD et al. Risk and surveillanceof individuals with colo-rectal polyps. *Bull WHO* 1990; 68: 789-795.

Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colo-rectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 237-243.

Wong F, Leung W, Al Beshir M et al. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300-307.

Wong F, Pantea L et al. Midodrine, octreotide, albumine and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004.

Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15. doi: 10.1016/j.pan. 2013.07.063. PubMed PMID:24054878

World Gastroenterology Organization Global Guidelines. *Gastroesophageal Reflux Disease 2015* [Internet, accesat August 2017]:

Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684.

Yamada's Textbook of Gastroenterology, Edited by Daniel K. Podolsky, Michael Camilleri, J. Gregory Fitz, Anthony N. Kalloo, Fergus Shanahan, Timothy Wang. December 2015, Wiley-Blackwell.

Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40(7): 1561-1568.

Zamboni G, Luttges J, Capelli P et al. Histopathologicalfeatures of diagnostic and clinical relevance inautoimmune pancreatitis: A study on 53 resection specimensand 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2013; 364: 2417-2428.